FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N° 182

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Dominique GUYOT

né le 2.8.1936 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES REACTIONS IMMUNITAIRES APRES KERATOPLASTIES TRANSFIXIANTES CHEZ L'HOMME

A propos de 100 greffes

Président : Monsieur Guy OFFRET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre - PARIS 19è

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Dominique GUYOT

né le 2.8.1936 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES REACTIONS IMMUNITAIRES APRES KERATOPLASTIES TRANSFIXIANTES CHEZ L'HOMME

A propos de 100 greffes

Président : Monsieur Guy OFFRET, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre - PARIS 19è

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET**

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel **BARGETON**

2e ASSESSEUR . . . . . Jean **GOSSET**

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Cliniques médicales — —	CONTE (M.)
Cliniques médicales — —	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
à titre personnel		BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mes Parents.

A ma Femme.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur OFFRET,

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Professeur de Clinique Ophtalmologique

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde admiration pour son oeuvre et pour la valeur de son enseignement.

Qu'il soit assuré de ma gratitude et de mon respectueux attachement.

A Madame le Professeur Agrégé Martine FONTAINE
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Elle a guidé mes débuts en ophtalmologie.

Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur POLLIOT

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

En témoignage de ma reconnaissance pour
l'enseignement qu'il m'a dispensé et pour
la sympathie qu'il m'a toujours manifestée.

A Monsieur le Professeur Agrégé DESVIGNES

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

La clarté de son enseignement et sa grande expérience m'ont beaucoup apporté.

Qu'il soit assuré de mon admiration et de mon sincère attachement.

A Madame le Docteur S. VALLON

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Elle a bien voulu m'initier à l'ophtalmologie infantile.'

Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur HAYE

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Qu'il soit assuré de mon admiration et de mon sincère attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé POULIQUEN

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Il a bien voulu inspirer et guider cette thèse.

Qu'il soit assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FOREST

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur CAMPINCHI

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur MORAX

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

En témoignage de toute ma reconnaissance et de mon admiration pour sa rigueur et pour ses rares qualités d'Homme et de Médecin.

A Monsieur le Professeur BREGEAT
Ophtalmologiste des Hôpitaux,
Professeur de Clinique ophtalmologique.

En témoignage de mon admiration pour son sens chirurgical et sa foi en l'ophtalmologie.

INTRODUCTION

Le but de cette étude est de montrer que :

- à côté du mode classique de progression de la réaction immunitaire : c'est-à-dire à la faveur d'un envahissement vasculaire du greffon précédant son opacification

- il existe un autre mécanisme, se développant par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse avec formation de précipités blancs localisés à la face postérieure du greffon, précédant ou non l'opacification de ce greffon.

Quant à la maladie du greffon, son cadre semble plus précis : on ne peut plus parler de maladie du greffon avant la 3è semaine et il faut que le greffon soit resté clair pendant la période intermédiaire.

PLAN

1° Généralités sur les réactions immunitaires dans les greffes de tissu en général.

2° Particularités des réactions immunitaires dans les greffes de cornée expérimentales.

3° Etude clinique des réactions immunitaires en homogreffes, à propos de 100 greffes transfixiantes.

a) présentation des cas cliniques

b) analyse des résultats.

4° Données thérapeutiques.

a) expérimentales

b) nos résultats cliniques.

GENERALITES SUR LES REACTIONS IMMUNITAIRES

DANS LES GREFFES DE TISSU EN GENERAL.

Les principaux éléments de cette étude ont éré empruntés au livre du Professeur DAGUET "L'immunologie médicale".

Le rejet des homogreffes est considéré comme un phénomène immunologique lié à une différence antigènique contrôlée par des gènes dits d'histo-compatibilité.

Les homogreffes qui sont refusées selon un processus immunitaire, peuvent être rejetées :

- soit parce que des cellules spécifiquement sensibilisées attaquent les cellules du greffon et les tuent suivant des modalités peut-être proches des réactions d'hypersensibilité de type retardé ;

- soit parce que les anticorps toxiques vis-à-vis du greffon réagissent contre lui et le tuent.

Nous étudierons successivement ces deux phénomènes :

- hypersensibilité du type retardé à médiation cellulaire

- et l'hypersensibilité liée aux anticorps.

I - HYPERSENSIBILITE RETARDEE :

- Le phénomène de KOCH : lorsqu'on inocule dans la peau d'un cobaye neuf, une culture pure de bacilles tuberculeux, la lésion traumatique locale disparaît rapidement et l'on ne note rien d'anormal dans les premiers jours? Vers le 10è jour, un nodule apparaît et s'ulcère bientôt ; il persiste jusqu'à la mort de l'animal.

Tout autre est le comportement de la lésion locale chez un cobaye infecté par le bacille de Koch depuis 5 à 6 semaines ; chez un tel animal la ré-inoculation du bacille dans la peau entraîne en 48 heures l'apparition d'une induration diffuse et inflammatoire qui évolue vers la nécrose. Ainsi la peau d'un cobaye tuberculeux réagit tout autrement à l'introduction du bacille tuberculeux que ne le fait un cobaye sain.

Il fut démontré ultérieurement que seules les fractions protéiques (tuberculine) du bacille tuberculeux pouvaient déclencher la réaction d'hypersensibilité, les autres fractions du corps bacillaire étant inactives. La réaction à l'état pur peut être obtenue expérimentalement et montre l'accumulation de cellules lympho-hystiocytaires autour des petits vaisseaux du derme au point d'élection de l'antigène (l'infiltration hystiocytaire finit par détruire les cellules du tissu normal).

L'antigène provoque la sensibilisation des cellules lymphoréticulaires avec lesquelles il entre en contact ; ces cellules sont libérées par les organes lymphoïdes dans la circulation et à ce moment le sujet est sensibilisé. Après ré-injection d'antigène par le derme, les cellules sensibilisées dans la circulation sanguine sont retenues et s'accumulent au point d'inoculation par leur réaction avec l'antigène.

En matière de greffe, le greffon restant en place pendant le développement de la réaction immunologique, on peut admettre que les antigènes protéiques du greffon ont créé cet état d'hypersensibilité et que la source d'antigènes restant en place, la réaction lympho-hystiocytaire va se constituer progressivement (la persistance des antigènes correspondant à une ré-inoculation) et que son tropisme se dirigera vers le greffon qui reste antigénique.

II - HYPERSENSIBILITE LIEE AUX ANTICORPS.

Les anticorps sont des protéines, globulines élaborées par un organisme en réponse à l'action d'antigènes ; ils possèdent quelques sites réactifs leur permettant de se combiner spécifiquement avec certaines configurations chimiques caractéristiques des antigènes qui leur ont donné naissance.

Les anticorps sont synthétisés par des cellules du système lymphoïde sans que l'on puisse préciser exactement quel type de cellule : réticulaire, lymphocytaire ou plasmocytaire. Après introduction d'un antigène, la production d'anticorps n'est pas immédiate, elle exige un temps de latence dont la durée est fonction du développement des cellules immunologiquement compétentes.

Les anticorps (protéines) ainsi synthétisés remplissent l'intérieur du réticulum endoplasmique (parfois gonflé comme un sac) puis sont excrétés dans le sérum soit sans dommage pour la cellule, soit

III - QUEL EST LE ROLE DE CES DEUX ELEMENTS ?

Hypersensibilité retardée et production d'anticorps résultent de la stimulation de cellules survenant dans les mêmes tissus : ganglions lymphatiques et rate.

Les mêmes procédés sont utilisés pour accroître et déprimer les deux phénomènes - nous y reviendrons.

Ces deux phénomènes représentent-ils deux stades reliés d'un même processus ou au contraire deux processus distincts ?

L'opinion des immunologistes est actuellement très variable à ce sujet :

1) d'une part en ce qui concerne leur importance relative :

- diverses expérimentations montrent que 'lun et l'autre peuvent influencer la survie du greffon

- - il semble cependant que la réaction du type cellulaire soit prépondérante dans les homogreffes.

2) d'autre part, quant à leur rapport réciproque :

a) pour les uns l'hypersensibilité retardée est le premier stade de toute réaction immunitaire ; elle précède et est un stade nécessaire au développement de la production des anticorps : toute stimulation antigénique suscite d'abord une réaction de type hypersensibilité retardée, si la stimulation est faible le processus s'arrête à ce stade, si la stimulation est plus forte et répétée, il y a production d'anticorps.

b) Pour d'autres, au contraire, les cellules lymphoïdes sensibilisées et les cellules produisant les anticorps constituent des lignées cellulaires indépendantes et peuvent être stimulées différemment par l'antigène. La réaction cellulaire d'hypersensibilité retardée évolue parallèlement à la production d'anticorps qui peut survenir ou non selon l'intensité du stimulus antigénique.

Conclusion : Bien que l'action des cellules sensibilisées semble prépondérante, le fait que le greffon reste en place permet peut-être le développement de ces deux types de réaction qui joueraient successivement leur rôle dans le rejet des homogreffes.

PARTICULARITES DES REACTIONS IMMUNITAIRES DANS LES GREFFES DE CORNEE EXPERIMENTALES.

La cornée représente en effet un site privilégié pour les homogreffes :

- faible pouvoir antigénique de cette cornée qui est pauvre en cellules ;

- la cornée est avasculaire

- elle a une faible spécificité.

Ce caractère privilégié est bien mis en évidence par des expériences faites par Billingham et Boswell, qui sensibilisent l'animal par une première greffe de peau (au niveau de la peau) puis lors de la seconde greffe de peau, démontrent que cette seconde greffe est plus rapidement détruite lorsqu'elle est faite sur la peau qu'au niveau du tissu cornéen.

Mais bien que rare, le caractère immunologique de certaines réactions après greffe de cornée est incontestable. Ces réactions sont en effet rendues beaucoup plus constantes si l'on sensibilise le receveur vis-à-vis de son greffon par une greffe sous cutanée de la peau du même donneur, sensibilisation qui peut être faite avant ou après la greffe de cornée, alors que la greffe de peau d'un donneur différent ne modifie en rien le tableau clinique.

- COMMENT VA SE FAIRE CETTE REACTION ?

Nous étudierons successivement :

- les antigènes

- leur progression

- le mode de réaction de l'hote à cette agression antigénique.

LES ANTIGENES CORNEENS

Nous étudierons chacun des éléments de la cornée, en précisant quel est son devenir après la greffe et quel est son pouvoir antigénique.

- L'épithélium : il représente de très loin l'élément le plus antigénique de la cornée mais n'intervient pas dans la réaction immunitaire ; il est en effet rapidement détruit et remplacé en quelques jours par l'épithélium de l'hôte. Beaucoup de chirurgiens l'enlèvent d'ailleurs systématiquement au cours de l'intervention.

- L'endothélium : il a un rôle capital :

- les protéines tissulaires des cellules endothéliales ont un pouvoir antigénique élevé (bien que moins important que celui de l'épithélium). En outre ces cellules endothéliales du donneur, reconnues grâce au marquage cellulaire ou au sexe chromatique restent en place et peuvent être retrouvées deux ans après la greffe. Mais il semble que leur puissance antigénique décroisse au cours des mois.

- Le stroma : il comprend :

1) les kératocytes qui ont une survie également très prolongée, ils peuvent être retrouvés parfois même au bout de 2 ans, mais ont un pouvoir antigénique peu important ;

2) Les composants extra-cellulaires du stroma

a) le collagène, peu antigénique ; il est - à la fois fixe, constituant essentiel des fibrilles : son Turn over est très lent

- et à la fois soluble, forme qui correspond à l'état initial du collagène non encore fixé.

b) les mucopolysaccharides (glycoprotéines)

- ils groupent un ensemble de corps complexes ;

- la plus grande partie est rapidement éliminée ;

- il faut isoler un de ces éléments dont le pouvoir antigénique est particulièrement élevé : c'est la kérato-glyco-amino-glycane. Cette KGAG existe dans la cornée sous deux formes :

- une forme soluble qui diffuse rapidement ;

- une forme fixe qui imprègne et recouvre les fibrilles. C'est surtout elle qui confère au stroma sa spécificité antigénique. L'expérimentation confirme qu'il s'agit d'un important antigène d'hétérogreffe (ROBERT et coll.)

Il est probable que cette KGAG soluble diffuse du greffon vers le tissu cornéen du receveur où elle agit comme un antigène sensibilisant déterminant la production d'anticorps circulant ou lié aux cellules immunologiquement compétentes qui diffusent vers le

greffon et réagissent avec la KGAG soluble fixée sur les fibrilles et qui fonctionne ainsi comme un antigène-cible.

c) les protéines sériques imprégnant la cornée : elles sont plus ou moins antigéniques et diffusent rapidement après la greffe.

Conclusion : en dehors de l'épithélium qui n'intervient pas, bien que le plus antigénique, on retient 3 éléments antigéniques principaux :

- les antigènes provenant de cellules endothéliales qui ont un rôle capital en homogreffe,

- la KGAG

- et les composants d'imbibition.

PROGRESSION DES ANTIGENES

1) par diffusion à travers la cornée vers le limbe :

= a) au niveau de la cornée : probablement par les espaces "interfibrillaires". L'existence de lymphatique cornéen est plus hypothétique.

= b) puis par les lymphatiques du limbe.

2) par l'humeur aqueuse ?

REACTION DE L'HOTE

Où a lieu cette réaction : limbe ? iris ?

1) expérimentalement (Pollack) qu'il s'agisse d'hétérogreffe ou d'homogreffe sensibilisée par greffe de peau, on note une hyperplasie du tissu lymphoïde sous-conjonctivale et une infiltration de cellules rondes, principalement de petits lymphocytes au niveau du limbe. Ce n'est que pour des stimulations antigéniques fortes et surtout pour les hétérogreffes que l'on trouve des modifications des lymphatiques à distance, du foie et de la rate.

2) Au niveau de l'iris ?

- EN QUOI CONSISTE CETTE REACTION ?

Là encore nous retrouvons le double mécanisme de l'hypersensibilité retardée avec formation de cellules immunologiquement compétentes et de la formation d'anticorps.

Wessely avait montré dès 1911 que l'injection intracornéenne de protéines antigéniques au lapin, entraîne le développement d'un anneau opaque autour de la zone d'injection et que cet anneau est constitué de précipités antigènes-anticorps et d'une accumulation extrêmement dense et localisée de cellules rondes où prédominent les lymphocytes et les plasmocytes.

En ce qui concerne les greffes, le problème est très complexe et encore mal connu. On peut penser que selon l'intensité du stimulus antigénique, la réaction resterait au stade d'hypersensibilité retardée ou s'accompagnerait d'anticorps :

- dans les hétérogreffes la stimulation antigénique est importante, et on trouve les deux éléments ;

- dans l'homogreffe, la stimulation antigénique est moins importante et la réaction cellulaire paraît prédominante, encore que certains insistent sur le rôle des anticorps.

Nous étudierons successivement ces deux phénomènes.

ROLE DIRECT DES CELLULES IMMUNOLOGIQUEMENT COMPETENTES

Nous avons vu qu'il y avait deux points de départ de la réaction de l'hôte vis-à-vis de son greffon par l'intermédiaire de cellules sensibilisées :

- le limbe : des études histologiques l'ont vérifié ;

- l'iris : plus hypothétique.

- Premier type de réaction (bien étudié par Pollack)

- la réaction part du limbe

- cette réaction étant assez rare en homogreffe, il faut la rendre plus constante en faisant une sensibilisation par une greffe de peau (intraabdominale au 14è jour après la greffe de cornée) ; il faut également une vascularisation débutante qui si elle n'apparaît pas spontanément, sera provoquée par une scarification juxta-limbique.

On constate alors :

- que des vaisseaux pénètrent le greffon et progressent dans le tiers antérieur du stroma

- dès que les vaisseaux ont dépassé l'anneau limitant la région de jonction hôte - greffon, se trouve envahie par des cellules lymphocytaires : (lymphocytes et plasmocytes) qui forment un cercle qui va progresser vers le centre du greffon dans les couches profondes ;

- ils précèdent l'altération du plan endothélial où l'on note des altérations cellulaires allant de la vacuolisation à la destruction cellulaire : il en résulte un oedème du greffon.

Ce n'est que secondairement que l'infiltration lymphocytaire gagne toute l'épaisseur du stroma : les altérations des cellules stromales n'ayant rien de caractéristique.

Ce mécanisme correspond peut-être au premier type clinique décrit où la vascularisation précède l'opacification tardive du greffon.

- Deuxième type de réaction :

- sur lequel nous voulons insister car, nous l'avons vu, il correspond à une réalité clinique (précipités sur l'endothélium du greffon puis oedème) de loin la plus fréquente.

La pathogénie est beaucoup plus hypothétique, peu d'expérimentations ayant été faites dans ce sens bien que depuis quelques années, certains auteurs évoquent cette possibilité.

On connait mal le point de départ des cellules lymphocytaires sensibilisées, peut-être le système lymphoïde de l'uvée antérieure ?

Les cellules par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse se dirigeraient vers la greffe et uniquement vers le greffon où elles auraient une action cytotoxique directe.

Pollack constate que le plus souvent la destruction cellulaire est accompagnée d'infiltration leucocytaire de l'endothélium. Le conflit aurait lieu à ce niveau .Le microscope électronique a mis en évidence les résidus de cellules andothéliales formant une fine couche irrégulière et grillagée à la place de l'endothélium.

Le mécanisme de cette agression des cellules sensibilisées de l'hôte et vis-à-vis des cellules endothéliales du greffon reste très obscut. Pour Hager, elles agiraient par action directe sans que le complément ni d'autres facteurs humoraux n'interviennent.

ROLE DES ANTICORPS

Il ne semble pas essentiel.

I - Important dans les hétérogreffes, on a pu les trouver :

= dans les sérums où ils sont mis en évidence par hémmagglutination passive ou "ring test" vis-à-vis d'extraits cornéens du donneur : (Arai, Kuwabara, Kogure, Watanabé, Tsutsui, Remky).

= dans l'hymeur aqueuse : Gedda, Milani Comparetti trouvent un taux plus élevé dans le sérum que dans l'humeur aqueuse ; ils pensent qu'il existe des antigènes cornéens différents qui donneraient naissance à des anticorps différents qui, selon leur poids moléculaires, diffuseraient plus ou moins à travers les endothéliums, des vaisseaux et de la chambre antérieure ; ce qui expliquerait la différence de taux entre le sérum et l'humeur aqueuse et le fait que l'on ne retrouve pas toujours des anticorps dans l'humeur aqueuse.

= dans le stroma de la cornée réceptrice, Remky, en 1962, en greffe interlamellaire, a montré que ces anticorps existaient à forte concentration dans la cornée réceptrice au voisinage immédiat de la greffe. Ils réagiraient avec les antigènes du greffon et seraient mis en évidence par la méthode de double diffusion en gélose :

Plusieurs lignes de précipitation se développent lorsqu'on met en présence, inclus dans la gélose, un fragment de cornée réceptrice d'une part et un autre fragment de cornée de l'espèce donneuse, d'autre part.

Il a même suivi la formation d'anticorps par des prélèvements quotidiens pendant 43 jours et a pu constater :

. que les antigènes diffusent du greffon vers la cornée réceptrice où on peut les retrouver du 7è au 13è jour et du 17è au 25è jour comme s'il y avait deux étapes dans la libération des antigènes. Peut-être s'agirait-il d'abord des antigènes des espaces interlamellaires puis de certains antigènes cellulaires ;

. quant aux anticorps, on les retrouve à la fois dans la cornée réceptrice et dans le greffon à partir du 14è jour avec deux maxima qui font suite aux deux étapes de la libération antigénique.

- Mode d'action de ces anticorps sur la cornée.

Il semble qu'ils puissent agir directement sur la cornée. Remky a en effet remarqué que la présence d'anticorps s'accompagne parfois d'une altération de l'endothélium et que l'endothélium est capable de récupérer un fonctionnement normal après disparition des anticorps de l'humeur aqueuse.

On a pu constater à propos des greffes de peau - dont il est vrai, la réaction immunitaire est très différente - que des gammaglobulines extraites de cellules lymphoïdes sensibilisées, pouvaient léser ou détruire la greffe en l'absence de cellules lymphoïdes sensibilisées à son contact (Kniker). Pourquoi n'en serait-il pas de même au cours de la greffe de cornée ?

II - Leur rôle est moins important dans les homogreffes.

Il est certain que l'hôte est capable de produire des anticorps antigreffons.

Lanzieri a pu déceler des anticorps dans le sérum de lapin immunisé par une série d'injections intracornéene d'extrait de cornée homologue.

Chez l'homme, en homogreffe transfixiante, Tsutsui et Watanabé (1961) dans 8 cas sur 14, ont trouvé des précipitines sériques dirigées contre la cornée greffée. Répétant ces dosages du 5è au 120è jour, ils ne trouvent aucun rapport entre ce titre et l'opacification des greffes, mais, par contre, constatent que des variations suivent des réactions d'iridocyclite.

Egalement chez l'homme en homogreffe, (Nelken) (1965) sur 33 greffes, trouve des anticorps anti-cornée dans 15 cas. Ces anticorps réagissent avec la cornée du donneur (cornée de l'autre oeil), ils réagissent d'ailleurs de la même façon avec une autre cornée humaine, ce qui témoigne de la faible spécificité individuelle des antigènes cornéens.

A ce propos, il signale un cas de spécificité individuelle chez un patient dont la greffe lamellaire est devenue oedèmateuse au 57è jour, et chez qui on a retrouvé dans le sérum, des anticorps anti-cornée réagissant seulement avec la cornée du donneur et qui s'élevaient a partir du 25è jour atteignant un taux de 1/128 au 40è jour.

En fait ces notions sont très contestées par de nombreux auteurs qui ne retrouvent pas ces anticorps anti-cornée dans les homogreffes.

On voit donc qu'il s'agit d'un problème extrêmement difficile :

1) pourquoi ces anticorps sont-ils si rarement retrouvés :

- parce qu'ils sont à un taux très faible ? (faible stimulation antigénique des homogreffes)

- parce qu'ils sont liés aux lymphocytes qui les secrètent et qui peut-être même leur servent de vecteurs jusqu'aux cellules du greffon : Kniker ;

- ou bien comme le pensent Gedda et Milani Comperetti, certains anticorps, du fait de leur poids moléculaire trop élevé, ne peuvent diffuser à travers les endothéliums, des vaisseaux et de la chambre antérieure.

2) et s'ils agissent, par quel mécanisme ?

- par diffusion à travers le stroma

- ou au contraire par l'intermédiaire de la chambre antérieure directement vers l'endothélium.

3) Agiraient-ils avant les cellules lymphocytaires ? en même temps qu'elles ? plus tard ? ou indépendamment ?

- Pour la majorité des auteurs, leur rôle est négligeable en homogreffe.

- Il semble cependant que certaines opacifications tardives du greffon pourraient être dûes à une diffusion lente des globulines à travers le stroma du greffon non vascularisé, ce qui expliquerait d'ailleurs l'inefficacité des corticoïdes dans les opacifications tardives, mais ces cas sont rares. (Rapport de la Société d'Ophtalmologie - 1967).

Conclusions :

I - Deux éléments traduisent la réaction immunitaire : les anticorps et les cellules immunologiquement compétentes :

- Tous les deux sont capables d'avoir une action cytotoxique directe sur la cornée ;

- agissent-ils séparément ou ensemble ? Les lymphocytes (cellules immunologiquement compétentes) sont-ils les vecteurs des anticorps ?

- il semble qu'en matière d'homogreffe, le rôle des lymphocytes soit prépondérant.

II - Il existe deux modes de développement de cette réaction immunitaire :

- Premier mécanisme : à partir du limbe la vascularisation gagne le greffon permettant la progression des lymphocytes et peut-être des anticorps qui vont ensuite atteindre et altérer son endothélium.

- Cette vascularisation du greffon traduit-elle le début de la réaction immunitaire ?

- ou au contraire cette vascularisation du greffon développée pour une raison ou une autre (cornée réceptrice très vasculaire, phénomènes inflammatoires) permet-elle la progression de la réaction immunitaire ?

- Deuxième mécanisme : les lymphocytes sensibilisés (peut-être vecteurs des anticorps ?) par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse gagnent la face postérieure du greffon où ils se groupent sous forme de précipités et altèrent l'endothélium, la cornée restant non vascularisée. Ce mécanisme est très vraisemblable, mais n'a pas été encore démontré de façon certaine.

III - Un point encore reste à souligner : l'importance capitale de l'endothélium :

-du fait de son pouvoir antigénique ;

-du fait surtout qu'une grosse partie de la réaction semble dirigée vers l'endothélium, quel que soit le type de cette réaction : vascularisation facilitant la progression des lymphocytes vers l'endothélium ou au contraire les précipités se dirigeant vers l'endothélium par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse.

-l'absence de réaction immunitaire manifeste dans les greffes lamellaires, tant en clinique qu'en expérimentation, confirme l'importance de l'endothélium. L'envahissement vasculaire avec oedème et parfois nécrose et élimination du greffon lamellaire correspond peut-être parfois à une réaction immunitaire, mais aucun critère ne permet de l'affirmer. Il n'y a en tout cas jamais de précipités sur l'endothélium.

-Enfin, du fait de son importance capitale dans la transparence de la greffe.

ASPECTS CLINIQUES DE LA REACTION IMMUNITAIRE

Nous étudierons successivement les différents cas cliniques et nous tenterons d'en analyser les résultats.

Critères de sélection :

Cette étude porte sur 100 greffes transfixiantes qui, à part quelques rares cas, ont entre 4 ans et 6 mois de recul.

Nous avons éliminé :

= 1° les cas où l'importance des lésions initiales ne contre-indiquait pas la greffe de façon formelle mais expliquait facilement son évolution vers l'opacification : 13 cas.

- greffe d'urgence avec hernie de l'iris, lésion cristallinienne, issue de vitré et parfois même, perte de substance cornéenne : 3 cas ;

- les atteintes anciennes et très importantes du segment antérieur, brûlures cornéennes : 2 cas ;

- synéchies antérieures, descemétocèle, hypertension oculaire : 8 cas.

= 2° les cas où la survenue d'une complication post-opératoire expliquait l'évolution vers l'opacification

bien qu'il soit possible qu'une réaction immunitaire coexiste et soit masquée par cette complication : 20 cas ;

- vaste synéchie antérieure post-opératoire : 6 cas ;

- hypertension : 7 cas

(ces deux complications étant d'ailleurs plus ou moins associées).

- ulcération du greffon : 2 cas ;

- infection : 1 cas ;

- exsudat dans la chambre antérieure : 2 cas ;

- nécrose du greffon : 1 cas ;

- phakolyse post-opératoire : 1 cas.

= 3° Les cas où l'évolution est tout à fait simple

avec greffon d'emblée clair, bien coapté et le restant : 37 cas.

Nous n'avons conservé que les cas où on notait des symptômes qui pouvaient être interprêtés comme des manifestations immunologiques et les cas où l'opacification du greffon était inexpliquée : 30 cas.

OBSERVATION N° 1

Monsieur G.... - 16 ans.

- Taie de cornée apparue lors d'une rougeole à l'âge de 7 ans

- a déjà eu une greffe transfixiante de cornée, puis une iridectomie il y a 3 ans, puis une greffe de muqueuse buccale ;

- Aspect des lésions : il existe une taie de cornée vascularisée sans synéchie ;

- Intervention : greffe transfixiante 6 mn, suture par 8 point - greffe faite le 28-11-63 ;

- Traitement post-opératoire : soludécadron : una ampoule intraveineuse du 3è au 6è jour - pas de précisions sur le traitement local ;

- Suites immédiates simples, le greffon est clair, bien coapté, les vaisseaux s'arrêtent ;

- Traitement : hydrocortisone dont on ne précise pas les doses mais qui est débutée à partir du 20è jour ;

- Au bout d'un mois : greffon clair, mais apparition de quelques précipités blancs à la face postérieure du greffon ; pas de vascularisation de ce greffon - traitement : hydrocortisone locale dont on ne précise pas les doses ;

- Au bout de 40 jours le greffon est toujours clair, les précipités se sont pigmentés - pas de précisions sur le traitement à partir de cette époque ;

- 7 mois : acuité : 1/10è - greffon parfaitement clair

- 4 ans : 1/10è - greffon parfaitement clair, pas de vascularisation.

OBSERVATION N° 2

Monsieur E.... - 69 ans.

- Taie bilatérale de l'enfance

- a déjà été greffé de l'autre côté : résultat : 10/10è

- Aspect des lésions : la moitié inférieure de la cornée présente une dégénérescence lipidique ; pas de vascularisation ; la chambre antérieure est normale ; le tonus est normal.

- Greffe transfixiante le 14-2-68 : greffon de 8 mm, suture par 4 points en croix, plus un surjet à la soie vierge - injection d'air dans la chambre antérieure ;

- Les suites immédiates sont simples : le greffon est clair, bien en place avec une bonne chambre antérieure ;

- Traitement : hydrocortisone : 6 fois par jour, du 6 au 23è jour ;

- Du 13è au 20è jour on note un petit épisode d'oedème du stroma avec discrète réaction endothéliale sans doute dû à la rupture d'une petite synéchie antérieure, qui a bien cédé aux mydriatiques ;

- 23è jour : greffon clair, ablation du surjet ;

- Non revu pendant 3 mois,(tout sans doute allait bien) pas de précisions sur le traitement ;

- 4è mois : discrète hyperhémie, précipités blancs à la face postérieure du greffon aui est resté clair, sans vascularisation ; la tension est normale ; traitement : célestène 2 comprimés par jour plus collyre hydrocortisone : 6 fois par jour

- Au bout de 4 jours, les précipités commencent à se pigmenter, le même traitement est continué ;

- 4 mois et demi : même aspect, les précipités sont pigmentés ; on continue le célestène : 1 comprimé par jour et l'hydrocortisone : 3 fois par jour ;

- 5è mois : même aspect ; arrêt du célestène ; on continue le collyre hydrocortisone à 2,5 %, deux fois par jour ;

- 7è mois : le greffon est clair ; acuité visuelle 4/10è.

OBSERVATION N° 3

Monsieur V.... - 41 ans.

- Taie après kératite de l'enfance

- Petite hypertonie transitoire et modérée ;

- En 1962 : iridectomie totale ;

- Aspect des lésions : opacification de la cornée ; pas de vascularisation de la cornée ; la chambre antérieure est normale et le tonus normalisé ;

- Intervention : greffe transfixiante de 6 mm

- Suites immédiates simples ;

- Traitement : célestène : 4 comprimés par jour du 1er au 14è jour ; collyre hydrocortisone à 2,5 % à partir du 14è jour, une à deux fois par jour ;

- Au 20è jour : le greffon est transparent ; on note quelques plis de la Descemet avec une discrète opacification de la partie toute périphérique et temporale du greffon et surtout on note des précipités blancs à la face postérieure du greffon ; il existe, associé, un très discret Tyndall ; la tension est normale. Traitement : célestène : 6 comprimés par jour ; solucort.

- 2è mois : le greffon est parfait ; l'acuité visuelle de 3/10è

- Malade non revu depuis.

OBSERVATION N° 4

Monsieur K....

- Taie datant de l'enfance ;

- Aspect des lésions : taie mais pas de vascularisation de la cornée ; la chambre antérieure est normale, la tension est normale

- Intervention : greffe transfixiante de 6 mm - 11 points, injection d'air qui reforme la chambre antérieure ;

- Les suites immédiates sont simples, le greffon reste clair 25 jours ; traitement : soludécadron : une ampoule intraveineuse du 3 au 13è jour ;

- Le 25è jour, le greffon est clair mais on note quelques précipités à la face postérieure du greffon dont on ne précise pas s'ils sont pigmentés ou non, mais qui sont probablement de type immunologique car ils disparaissent rapidement sous décadron 6 comprimés par jour et hydrocortisone à 2,5 %, 6 fois par jour ;

- Evolution ultérieure simple, le malade met tous les jours une goutte d'hydrocortisone pendant 7 mois ;

- 7è mois : le greffon est toujours clair mais on note une dystrophie tachetée faite de nodules sous-épithéliaux ; arrêt des corticoïdes ;

- Au 15è mois : greffon clair ;

- 4 ans : greffon magnifique - acuité : 4/10è

OBSERVATION N° 5

Monsieur L.... - 22 ans.

- Brûlures bilatérales par cendres

- a déjà eu en 1956 une greffe lamellaire du même côté qui a permis une amélioration de l'acuité visuelle de 1/10è à 2/10è ; le greffon est clair mais les plans profonds sont un peu troubles et légèrement vascularisés ;

- Intervention : greffe transfixiante en 1964 : 6 mm - suture 8 points - injection d'air dans la chambre antérieure ;

- Suites simples, le greffon un peu décalé en nasal

- Traitement : soludécadron intraveineux : une ampoule du 1er au 6è jour ;

- A partir du 15è jour, hydrocortisone 4 fois par jour ;

- Le 21è jour, le greffon est clair mais il existe un très léger Tyndall avec trois petits précipités à la face postérieure du greffon - traitement : hydrocortisone toutes les heures ;

- 29è jour : disparition des précipités ; on continue l'hydrocortisone 4 fois par jour ;

- Au 39è jour : greffon clair, mais il existe une discrète dystrophie épithéliale localisée en nasal, sans doute dûe au frottement d'un fil ; le reste de la cornée est clair, la chambre antérieure est normale, le tonus normal. On arrête l'hydrocortisone et l'on donne du Médrol : 4 comprimés par jour ;

- 2è mois : très bon aspect local - pas de précisions sur le traitement ;

- 1 an : greffon très clair ; pas de vascularisation du greffon ; acuité visuelle : 3/10è.

OBSERVATION N° 6

Madame L.... - 58 ans.

- Taie remontant à l'enfance ;

- Iridectomie optique il y a 20 ans ;

- Aspect des lésions : taie centrale diffuse touchant toute l'épaisseur de la cornée avec opacités pigmentaires à la face postérieure de la cornée ; vaisseaux siègeant dans toute l'épaisseur de la cornée ; pas de synéchies ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm, en 1966.

- Suite immédiates simples bien que le chambre antérieure soit peu profonde ;

- Traitement : soludécadron intraveineux du 10è au 15è jour et localement chobrocadron 4 fois par jour à partir du 8è jour ;

- Au 13è jour : réaction inflammatoire irienne transitoire ;

- 15è jour : très bon état local ;

- 40è jour : petit oedème du greffon avec une synéchie antérieure très localisée ;

- 70è jour : le greffon est clair, mais il existe quelques petites opacités blanchâtres sur la Descemet - disparition de la synéchie - traitement : hydrocortisone qui entraîne une amélioration rapide ;

- 6è mois : réaction inflammatoire avec Tyndall et quelques précipités récents à la face postérieure de la cornée ; la tension est normale ; là encore amélioration rapide par le Chibrocadron 4 fois par jour ;

- 2 ans et demi : greffon clair non vascularisé, acuité visuelle 2/10è ;

- Conclusion : il est difficile de savoir chez cette malade s'il s'agissait vraiment d'une affection immunitaire ou de phénomènes inflammatoires récidivants.

OBSERVATION N° 7

Monsieur.... - 57 ans.

- Ulcère cornéen récidivant, évoluant vers la perforation ;

- Intervention d'urgence en janvier 1968 ; on pratique une greffe transfixiantede 5 mm avec un greffon prélevé 48 heures auparavant - suture par 4 points plus un surjet à la soie vierge - injection d'air qui reforme la chambre antérieure ;

- Traitement soludécadron intraveineux : une ampoule du 1er au 10è jour, puis cortancyl du 10è au 35è jour ; traitement local : hydrocortisone x 5 à partir du 30è jour ;

- Les suites opératoires ont été relativement simples bien que le greffon reste un certain temps un peu oedèmatié avant de s'éclaircir vers le 40è jour ;

- Au 50è jour, : anneau limitant assez large mais le greffon est clair et l'acuité visuelle est de 1/10è

- 4 mois : le greffon reste toujours clair, pas de vascularisation ; acuité visuelle : 2/10è ;

- 6è mois : apparition depuis quelques jours d'une hyperhémie, à la face postérieure du greffon des précipités blancs très localisés à la face postérieure de ce greffon ; le greffon reste clair, assez opaque; l'acuité visuelle est de 1/10è ; pas de vascularisation du greffon, la chambre antérieure est normale, le tonus oculaire est normal. Traitement : corticoïdes par voie générale, plus hydrocortisone 6 fois par jour et injections de soludécadron en sous-conjonctivales. Au bout de 48 h le greffon est toujours clair et les précipités ont presque complètement disparu ; au bout de 4 jours : disparition complète des précipités.

- 7è mois : le greffon est très clair et l'acuité visuelle de 2/10è.

OBSERVATION N° 8

Monsieur U.... - 44 ans.

- Ulcération post-traumatique remontant à 2 ans ;

- Aspect des lésions : opacité sous-épithéliale centrale importante avec précipités à la face postérieure de la Descemet ; la chambre antérieure est normale, le tonus normal.

- Intervention : greffe transfixiante de 7 mm avec suture par points séparés à la soie vierge ;

- Suites immédiates simples - corticoïdes locaux et généraux entrepris dès les premiers jours ;

- Au 25è jour la cornée est claire - arrêt des corticoïdes généraux, on continue les corticoïdes locaux ;

- 2 mois et demi : même aspect, le greffon est clair et l'acuité visuelle de 4/10è : on continue les corticoïdes locaux.

- 5è mois : l'acuité visuelle est de 2/10è, le greffon transparent apparition de gros précipités localisés à la face postérieure du greffon - pas de Tyndall, la tension oculaire est normale.

- Traitement : hydrocortisone à 2,5 %, 5 fois par jour ;

- Le malade devait revenir au bout d'une semaine, en fait il revient seulement au bout de 2 mois.

- 7è mois : les précipités sont identiques, non pigmentés, mais il n'y a toujours pas d'oedème ; on reprend l'hydrocortisone 8 fois par jour ; au bout de 10 jours, l'acuité visuelle est de 3/10è, le greffon clair, il persiste des précipités blancs à la face postérieure du

greffon mais ils sont peu nombreux ; il n'y a pas de Tyndall, la chambre antérieure est normale ; pas de vascularisation du greffon - même traitement.

- Le malade devait revenir au bout de 8 jours, en fait il ne revient qu'au bout d'un mois.

- 7 mois et 20 jours : greffon parfaitement clair, précipités identiques mais il existe en plus un Tyndall avec une hypertonie à 32 à l'aplanation. Traitement : hydrocortisone, atropine, diamox.

- Pendant 2 mois on va noter une persistance des précipités qui vont très lentement disparaître malgrè le traitement corticoïde local et général, puis vont réapparaître et ne seront plus localisés à la face postérieure du greffon, on notera également une discrète poussée d'hypertonie transitoire à 30 à l'aplanation puis un épisode d'ulcération superficielle obligeant à diminuer le traitement corticoïde.

- Dans le 9è mois : le malade est mis au purinéthol qui permet de diminuer progressivement les corticoïdes généraux et entraîne une amélioration importante des précipités; en quelques semaines, le greffon redevient clair avec à sa face postérieure quelques précipités pigmentés et une acuité visuelle de 4/10è.

- Dans le 10è mois : rechute de la maladie du greffon avec précipités à la face postérieure du greffon, mais pas d'oedème du greffon ; l'acuité visuelle reste à 3/10è. Il semble qu'à cette époque là le malade n'était plus sous purinéthol.

- 11è mois : reprise du purinétrol et de l'hydrocortisone : 3 fois par jour - régression rapide des précipités, le greffon reste clair et l'acuité est de 3/10è ;

- 12è mois : même traitement mais on diminue l'hydrocortisone qui est donnée une seule fois par jour ;

- 13è mois : le greffon est toujours clair, l'acuité visuelle : 3/10è ; on continue le purinétrol et on donne seulement de l'hydrocortisone une fois par jour

- 15è mois : arrêt du purinéthol ;

- 17è mois : bon état local. 4/10è, Néosolvocortyl x 1 - état stationnaire pendant 4 mois ;

- 21è mois : récidive de la réaction immunitaire avec précipités blancs localisés à la face postérieure du greffon, sans oedème, ni envahissement vasculaire. Pas de Tyndall - Tension oculaire normale. Corticoïdes locaux à fortes doses - Régression des précipités mais piqueté Fluo +. On alterne pendant 3 semaines un gel de purinéthol matin et soir, et de l'hydrocortisone 4 fois par jour. Les précipités ne réapparaissent pas et la cornée redevient Fluo - . Le malade semble bien supporter cette association, mais on manque de recul.

Il s'agit donc d'une réaction immunitaire typique récidivante

- Particulière par le fait qu'une de ces poussées, caractéristique au départ, s'est transformée en Iridocyclite et par la survenue, très tardive, de la dernière poussée.

- Le Purinéthol par voie générale semble avoit été efficace.

- L'essai par voie locale ne permet de tirer aucune conclusion.

OBSERVATION N° 9

Monsieur M.... - 32 ans.

- Herpès avec poussées récidivantes il y a 6 ans ; il a eu probablement des poussées d'uvéite mais sans hypertension ;

- Iridectomie il y a 6 mois ;

- Opacité centrale sous épithéliale, non vascularisée ; pas de Tyndall ;

- Intervention : greffe transfixiante de 7 mm - suture par 4 points séparés plus un surjet à la soie vierge ;

- Traitement post-opératoire : cortancyl : 40 mmg dès le 2è jour et collyre hydrocortisone à 2,5 %, 3 fois par jour, dès le 2è jour ;

- Les suites opératoires sont très simples avec greffon clair bien coapté, bonne chambre antérieure, pas de vascularisation du greffon, pas de signes inflammatoires ;

- Au 50è jour : le greffon est parfait, la chambre antérieure est normale, la tension est normale et l'acuité visuelle est de 2/10è.
- Traitement : cortiphénicol : 3 fois par jour.

- 75è jour : greffon magnifique, l'acuité visuelle est de 5/10è ; mais il existe à la face postérieure du greffon 5 précipités dont un est déjà pigmenté ; traitement hydrocortisone à 2,5 %, 6 fois par jour

- 85è jour : les précipités sont en voie de pigmentation - même traitement ;

- 4 mois et demi : est toujours sous hydrocortisone, le greffon est clair, non vascularisé, les précipités sont pigmentés, la chambre antérieure est normale et l'acuité visuelle est de 7/10è ; on passe à l'hydrocortisone 2 fois par jour.

OBSERVATION N° 10

Monsieur L.... - 46 ans.

- Taie de cornée après kératite il y a 10 ans ;

- Aspect des lésions : taie de cornée, pas de vascularisation, la chambre antérieure semble normale ;

- Intervention : greffe transfixiante de 7 mm en 1968 - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ;

- Les jours suivants : bon aspect local. Traitement : cortancyl 30 mm à partir du 6è jour et hydrocortisone à 2,5 % dès le 4è jour ;

- 5è jour : la chambre antérieure persiste mais il existe une petite synéchie nasale au niveau de l'anneau limitant avec absence de surjet à ce niveau - on remet un fil mais il persiste une petite synéchie antérieure ; les jours suivants, la synéchie persiste toujours mais elle est discrète ; il existe en outre une vascularisation nasale de la cornée réceptrice ;

- 1 mois : acuité : 1/10è, même aspect - traitement : cortancyl 30 mmg ;

- 40è jour : greffon clair, parfaitement coapté, il existe quelques vaisseaux dans la cornée réceptrice mais qui n'atteignent pas le greffon ; pas de précipités ; très bonne chambre antérieure malgrè la synéchie ; on continue le cortancyl : 30 mmg par jour plus hydrocortisone : 3 fois par jour ;

- 2è mois : apparition d'une petite réaction immunitaire alors qu'il avait supprimé l'hydrocortisone et qu'il était toujours sous cortancyl : 30 mmg ; l'oeil est calme, l'acuité est de 1/10è sans correction et de 3/10è au trou sténopéique mais il existe à la face postérieure du greffon 5 précipités blancs ; le greffon par ailleurs est clair ; on reprend l'hydrocortisone à 2,5 %, 3 fois par jour et on diminue progressivement le cortancyl ;

- 70è jour : le greffon est toujours clair et les précipités un peu moins importants. Traitement : hydrocortisone : 3 fois par jour ;

- Non revu depuis.

OBSERVATION N° 11

Monsieur L... - 18 ans.

- Kératocône - poussée aiguë de kératocône à l'âge de 17 ans

- Iridectomie ;

- Greffe transfixiante de 7 mm - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ;

- Suites opératoires : pas de corticoïdes ni par voie générale, ni par voie locale ; suites simples avec greffon clair, bien coapté, pas d'envahissement vasculaire du greffon, bonne chambre antérieure.

- Vers le 20è jour apparition d'un petit oedème cornéen avec fins précipités blancs à la face postérieure du greffon ; pas de Tyndall, pas de vascularisation de la cornée. Traitement : cortancyl : 40 mmg, hydrocortisone à 2,5 %, 6 fois par jour. Régression de l'oedème et des précipités en 6 jours.

- Diminution progressive du cortancyl qui est arrêté au bout d'un mois, puis l'hydrocortisone en collyre est diminuée progressivement ;

- 3è mois : greffon clair avec acuité visuelle de 6/10è - traitement : hydrocortisone, 1 fois tous les 2 jours

OBSERVATION N° 12

Monsieur R.... - 32 ans.

- Kératocône

- Greffe transfixiante de 8 mm avec suture à la soie vierge, injection dans la chambre antérieure d'une bulle d'air ;

- Les suites immédiates sont simples et au bout d'un mois le greffon est clair, bien en place, non vascularisé, la chambre antérieure normale et l'acuité visuelle de 3/10è ;

- 36è jour : apparition d'un oedème du greffon avec gros plis descemétiques et précipités dont on ne précise pas la nature ; il ne semble pas y avoir de Tyndall ; le tonus oculaire est normal et le malade compte seulement les doigts. S'agit-il d'une cyclite ou d'une réaction immunologique ? Traitement : hydrocortisone toutes les heures, tifomycine, diamox.

- 45è jour : l'oedème persiste, important, avec gros plis descemètiques; il n'y a pas de synéchie ; la chambre antérieure est normale et le tonus normal. On pense alors à une maladie du greffon irréversible malgrè le traitement par les corticoïdes ;

- 2è mois : on associe comme traitement les corticoïdes locaux plus le cortancyl à 30 mmg et le Purinéthol : 1 comprimé par jour ; amélioration discrète de l'oedème ;

- Au 90è jour : amélioration importante de l'oedème, la moitié inférieure de la cornée est trouble mais la moitié supérieure est parfaitement transparente ; on continue les corticoïdes locaux, généraux et le Purinéthol.

- Au 4è mois : l'aspect est identique ; le malade à partir de cette date ne prend plus que de l'hydrocortisone.

- Au 5è mois : aspect identique, mais il existe des précipités blancs au niveau de la Bowmann. On continue l'hydrocortisone.

OBSERVATION N° 13

Monsieur C.... - 25 ans.

- Opacité datant de l'enfance ;

- Leucome adhérent, vascularisé, cristallin normal ;

- Synéchotomie, iridectomie à VII h. en 1963 ;

- Intervention en 1964 : greffe transfixiante de 8 mm, suture par 8 points ;

- Suites simples. Traitement : soludécadron intraveineux : une ampoule par jour pendant les 5 premiers jours ;

- Au 20è jour : acuité visuelle : 1/10è ; le greffon est clair, bien coapté, pas de vascularisation ; pas de précipités, la chambre antérieure est normale, le tonus normal ;

- 25è jour : petite saillie inférieure du greffon avec discrète opalescence à ce niveau ; bonne chambre antérieure ;

- 2è mois : le greffon est clair, pas de précipités ; hydrocortisone : 4 fois par jour ;

- 4è mois : même aspect ;

- 6è mois : oeil rouge depuis 15 jours ; trouble diffus et discret du greffon avec surtout dystrophie épithéliale avec vésicule sous-épithéliale mais il existe des précipités blancs derrière la cornée. Traitement : Chibrocadron 6 fois par jour, plus Médrol : 4 comprimés par jour. S'agit-il d'une réaction immunologique ou d'une iridocyclite banale ? Traitement : P.C.A. plus Soludécadron. Au bout de 20 jours amélioration progressive des signes inflammatoires, mais il reste un oedème modéré du greffon, pas de vascularisation.

- 7è mois : le greffon est clair dans sa moitié supérieure mais oedèmateux dans sa partie inférieure. Traitement : Chibrocadron : 5 fois par jour

- 8è mois : même aspect ; acuité visuelle : 1/10è, il existe des précipités pigmentés à la face postérieure du greffon. Traitement : hydrocortisone 3 fois par jour. Pendant plusieurs mois cet aspect est resté identique avec greffon clair mais oedème localisé à la partie basse du greffon. On se demande s'il n'existe pas à ce niveau une membrane rétro-descemétique ; l'acuité visuelle est de 2/10è.

- Vers le 18è mois, cette opacité inférieure s'atténue ;

- 4 ans : greffon clair, acuité visuelle 1/10è, pas d'envahissement vasculaire du greffon, pas de précipité, tonus normal.

OBSERVATION N° 14

Monsieur R.... - 57 ans.

- Kératite avec cyclite plus cataracte qui, sur le même oeil, a eu successivement : iridectomie, greffe lamellaire, Scheie, Elliot, greffe transfixiante qui s'est rapidement opacifiée

- et qui, à la suite d'une deuxième greffe transfixiante de 8 mm, alors que son greffon était parfaitement clair avec seulement une petite synéchie antérieure à VI h., au bout d'un mois, a vu son greffon s'opacifier brusquement avec précipités très caractéristiques, blancs, localisés à la face postérieure du greffon, sans vascularisation. Ces troubles ont régresse très rapidement laissant un greffon clair, 5 mois après l'intervention.

OBSERVATION N° 15

Monsieur J.... - 53 ans.

- Taie bilatérale de l'enfance, sans doute post-traumatique ;

- En 1950, a eu 2 greffes à 6 mois d'intervalle qui se sont toutes les deux rapidement opacifiées.

- Aspect des lésions : greffon bien incorporé mais opaque, quelques vaisseaux dans le secteur nasal ;

- Intervention : greffe transfixiante de 6 mm en 1967 - suture par surjet à la soie vierge ;

- Suite opératoires simples : le greffon est clair, la chambre antérieure normale pendant un mois.

Au 40è jour : il existe un petit vaisseau qui pénètre le greffon à IX h., puis un discret oedème de ce greffon ; ces troubles vont persister environ une semaine puis régresser complètement et, vers le 60è jour, le greffon sera clair, non oedémateux, non vascularisé, sans précipités.

- 6 mois : greffon clair, acuité visuelle 2/10è

- 11è mois : même aspect ;

- 11è mois et demi : oedème cornéen, quelques précipités dont

on ne précise pas l'aspect ni le siège. S'agit-il d'une maladie du greffon tardive ? Traitement : corticoïdes locaux et généraux. Au bout de 3 jours : amélioration de l'oedème et on peut à ce moment là voir qu'il s'agit de précipités en "taches de bougie" bien localisés à la face postérieure du greffon. Eclaircissement rapide de cet oedème puisqu'au bout de 6 jours, le greffon est clair, l'acuité visuelle est remontée à 3/10è. Il persiste encore quelques précipités qui vont disparaître au 14è jour du début de la poussée.

- 15è mois : le malade est toujours sous hydrocortisone, son greffon est clair, il n'y a pas de précipités et son acuité visuelle est de 3/10è ; on continue l'hydrocortisone à faibles doses.

OBSERVATION N° 16

Monsieur B.... - 56 ans.

- Opacité traumatique ancienne, bilatérale.

- Il s'agit de taie irrégulière, ne prenant pas la fluorescéine, non vascularisée ; la chambre antérieure semble normale, le tonus oculaire est normal.

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1967 - suture par 4 points en croix, plus surjet à la soie vierge - injection d'air dans la chambre antérieure ;

- 1er jour : la chambre antérieure est plate et il existe une synéchie irido-cornéenne ; réintervention le jour même mais la synéchie ne cède pas à l'injection d'air dans la chambre antérieure ; on réajoute deux points séparés sur la suture et l'on complète par une kératotomie au limbe à la pique, à VII h. avec iridectomie totale inférieure ; la chambre antérieure est mal reformée en fin d'intervention ;

- le deuxième jour : la chambre antérieure est reformée mais il existe une petite synéchie inférieure ;

- 10è jour : le greffon est en place mais un peu oedèmateux ; il n'existe pas de signes inflammatoires ; pas de précision sur l'existence ou non de la synéchie ;

- 35è jour : même aspect, mais il existe une petite déhiscence en nasal qui cède bien au Diamox et au pansement compressif ;

- 50è jour : le greffon est clair et bien coapté

- 70è jour : douleurs et chute de l'acuité visuelle, oedème du greffon avec anneau limitant important; surtout il existe de nombreux précipités blancs rétro-cornéens ; petits vaisseaux au niveau de la cornée réceptrice qui ne pénètrent pas le greffon ; bon tonus ; pendant 15 jours : hydrocortisone à 2,5 %, 4 fois par jour ; 3 ponctions de chambre antérieure avec soludécadron ; les précipités se

pigmentent mais l'oedème persiste ;

- Du 3è au 6è mois : persistance de l'oedème, le traitement n'est pas précisé mais il semble que le malade soit toujours sous hydrocortisone ;

- 7è mois : même aspect ; quelques vaisseaux envahissent la périphérie du greffon ;

- Non revu du 7è au 11è mois ;

- Du 11è au 13è mois : éclaircissement progressif du greffon qui devient transparent, sauf dans sa partie inférieure ; on ne note plus de vaisseaux dans le greffon.

Conclusion : malgrè la survenue d'incidents post-opératoires, la réaction immunitaire semble cependant assez caractéristique par la survenue brutale sur un greffon qui était clair, d'un oedème avec précipités blanchâtres puis, secondairement, d'une vascularisation du greffon qui va régresser en même temps que l'oedème, plus surprenante est cette régression tardicè de l'oedème. Il est à noter que souvent la vascularisation du greffon l'éclaircit en diminuant l'oedème.

OBSERVATION N° 17

Madame C.... - 58 ans.

- kératocône

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1968, 3 iridectomies involontaires - suture par 4 points en croix, plus un surjet à la soie vierge ;

- Suites simples : greffon clair, bonne chambre antérieure, petite synéchie à XII h. en regard de l'iridectomie, petite hyperhémie au 12è jour sans Tyndall ni précipités, aplatissement de la chambre antérieure au 22è jour après ablation des 4 points ; elle se reforme en 24 h. A sa sortie : voit 1/10è - Traitement : hydrocortisone à 2,5 %, 3 fois par jour ; dès le 4è jour, cortancyl qui sera poursuivi pendant 9 semaines :25 mmg dès le 3è jour, puis 45 mmg dès le 12è jour, puis 25 mmg.

- 3è mois : greffon clair : 5/10è

- 4è mois : baisse d'acuité visuelle depuis environ 3 semaines, l'acuité est inférieure à 1/10è ; important oedème du greffon ; à noter que le malade a reçu en ville des corticoïdes locaux ce qui expliquerait peut-être que les précipités soient pigmentés ; pas de Tyndall ; vaisseaux dans la cornée réceptrice n'envahissant pas le greffon ; la tension oculaire est normale ; traitement : soludécadron intraveineux puis cortancyl : 30 mmg par jour avec hydrocortisone 3 fois par jour : régression progressive de l'oedème en 15 jours et finalement

l'acuité est de 2/10è avec greffon clair ; le malade sort avec cortancyl 20 mmg et hydrocortisone 4 fois par jour ;

- Au 5è mois : l'aspect étant identique et l'acuité de 1 à 2/10è, on diminue le cortancyl et on supprime l'hydrocortisone.

- 5è mois plus 7 jours : réapparition de l'oedème avec acuité à 1/20è, mais pas de précipités ni de vascularisation. Traitement : cortancyl : 15 mmg, hydrocortisone 3 fois par jour.

- Pendant 2 mois : état stationnaire : même traitement ;

- Puis, pendant les 2 mois suivants, toujours avec le même traitement, régression progressive de l'oedème ;

- 10è mois : greffon clair, sans précipités ni vascularisation, une petite synéchie irido-cornéenne, tension oculaire normale ; l'acuité visuelle est de 4/10è ; arrêt du cortancyl, hydrocortisone 2 fois par jour ;

- 11è mois : même aspect avec acuité à 4/10è mais il existe 4 ou 5 précipités blancs, fins, localisés à la face postérieure du greffon ; sous l'effet du traitement : cortancyl 30 mmg et hydrocortisone 4 fois par jour, les précipités vont se pigmenter rapidement ;

- Au 12è mois, le greffon est clair et l'acuité visuelle de 4/10è.

OBSERVATION N° 18

Madame M.... - 27 ans.

- Kératocône

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1968, suture par 4 points plus un surjet à la soie vierge ;

- 1er jour : greffon clair, bien coapté, la chambre antérieure est normale ;

- Suites simples : greffon clair, sans vascularisation, sans précipités, sans réaction de la chambre antérieure ;

- Au 15è jour : aplatissement de la chambre antérieure qui oblige à reposer un fil ;

- A nouveau, évolution satisfaisante avec greffon clair bien incorporé, la chambre antérieure est normale ; on note seulement une simple hyperhémie transitoire avec quelques dépôts pigmentés sur la cristalloïde ;

- Au 50è jour : greffon parfait, acuité 3/10è, 2 ou 3 vaisseaux courent dans l'anneau limitant mais ne pénètrent pas le greffon ; la chambre antérieure est normale, il n'y a pas de synéchie ; on a toujours quelques précipités sur la cristalloïde et on note pour la première

fois sur la Descemet quelques précipités pigmentés ; on continue l'hydrocortisone 3 fois par jour ;

- 68è jour : apparition de quelques douleurs, d'une chute de l'acuité visuelle et d'un oedème important du greffon derrière lequel on devine quelques petites taches blanches ; il n'y a pas d'envahissement vasculaire du greffon ; la tension oculaire est normale, cet oedème va persister malgrè un traitement énergique : hydrocortisone 6 fois par jour, sous-conjonctivales de soludécadron, ponctions de chambre antérieure avec injections de soludécadron et cortancyl : 40 mmg.

- En effet, au 4è mois, cet aspect persiste et l'on porte alors le diagnostic du greffon irréversible malgrè le traitement.

Conclusion : Il est probable que cette malade a fait deux poussées de type immunologiques : la première avant le 5è jour, qui a sans doute été méconnue et que l'on évoque simplement sur la présence de précipités pigmentés à la face postérieure du greffon ; la seconde : survenant au contraire au 68è jour avec oedème irréversible. Ces deux poussées sont un peu particulières car elles surviennent toutes les deux malgrè la corticothérapie.

OBSERVATION N° 19

Madame C.... - 22 ans.

- Ulcération cornéenne ayant évolué vers un descemètocèle ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1964 - 2 iridotomies accidentelles ;

- Suites simples : pas de corticoïdes locaux ni généraux avant le 13è jour ;

- 18è jour : le greffon est clair mais il existe un dépoli postérieur avec de gros précipités blancs en taches de bougie sur la Descemet ; pas de Tyndall ; traitement : hydrocortisone toutes les heures plus 6 comprimés de Médrol ;

- 21è jour : apparition d'une dystrophie du greffon alors que les précipités s'améliorent ;

- 25è jour : le greffon est franchement opaque et il existe une réaction ciliaire importante. Traitement : hydrocortisone toutes les 2 heures et sous-conjonctivales de soludécadron ;

- 33è jour : éclaircissement du greffon mais il persiste un petit flou postérieur et quelques vésicules sous-épithéliales ; disparition des précipités, par contre, deux petits vaisseaux abordent le greffon ; la chambre antérieure est normale ; le tonus est normal ; on continue le même traitement ;

- 2è mois : nouvelle accentuation de l'oedème , sans précipité et progression vasculaire ; cet oedème va s'améliorer au bout de 15 jours, mais d'une façon très incomplète ; on continue l'hydrocortisone x 3 fois par jour ;

- 10è mois : la malade n'est pas revenue à la consultation pendant 8 mois : pas de précision sur le traitement suivi, mais il est constaté une amélioration progressive ; en effet l'acuité visuelle est de 1/10è et le greffon est beaucoup plus clair, surtout dans son secteur nasal, la chambre antérieure est normale, il n'y a pas d'envahissement vasculaire du greffon, le tonus oculaire est normal ; on continue l'hydrocortisone 2 fois par jour.

OBSERVATION N° 20

Madame C....

- Hospitalisée pour ulcération de cornée, taie vascularisée dont l'étiologie est imprécise ; il existe une cataracte sénile associée ;

- Greffe transfixiante de 8 mm en 1965 - suture par 10 points séparés - injection d'air qui reforme la chambre antérieure. Traitement : soludécadron intraveineux, une ampoule, pendant les 3 premiers jours - pas de corticoïdes locaux ;

- Suites simples ;

- Au 20 è jour : compte les doigts à 1 mètre ; greffon clair, bien en place, quelques vaisseaux atteignent la périphérie du greffon mais ne le pénètrent pas ; pas de précipités, bonne chambre antérieure - traitement : hydrocortisone ;

- 2è mois : même aspect ; la cornée réceptrice est assez vascularisée et on augmente les doses d'hydrocortisone : 3 fois par jour

- 3è mois : très beau greffon clair, sans vaisseaux, mais il existe 4 précipités blancs à la face postérieure du greffon - traitement : hydrocortisone à 2,5 %, 6 fois par jour. Le malade ne revient pas à la consultation pendant 6 mois et ne semble pas avoir suivi de traitement ;

- 10è mois : trouble du greffon fait d'oedème touchant tous les plans et de dystrophie - pas de signes inflammatoires, peu de vascularisation, les vaisseaux restent en effet à distance de l'anneau limitant ; bon tonus ; pas de précipités ; traitement : hycrocortisone à 2,5 %, 6 fois par jour, auquel on associe des ponctions de chambre antérieure avec injection de soludécadron ; aucune amélioration.

- persistance de cet état pendant environ un an, malgrè son oedème, le greffon reste non vascularisé

- 2 ans : même aspect mais toutefois l'oedème est un peu moins important ;

- Même ultérieurement, après intervention sur sa cataracte sénile, l'oedème persistera et la vision restera inférieure à 1/10è.

OBSERVATION N° 21

Madame L.... - 47 ans.

- Kératite post-herpétique avec opacité sans vascularisation et chambre antérieure normale ; la tension oculaire est de 17 à l'aplanation ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1967 - suture par 4 points plus surjet ; au cours de l'intervention, l'air injecté pour reformer la chambre antérieure, passe en fait en arrière de l'iris et doit être retiré ; réfection de la chambre antérieure avec du sérum ; il persiste en fin d'intervention, une synéchie à III h.

- Suites simples. Traitement : cortancyl : 4 comprimés par jour à partir du 4è jour et hydrocortisone 3 fois par jour pendant les 9 premiers jours ;

- Au bout d'un mois le greffon est clair, bien en place, quelques rares précipités pigmentés; pas de vascularisation du greffon. Hydrocortisone 4 fois par jour plus cortancyl 1 comprimé par jour ;

- 54è jour : apparition d'une zone superficielle blanchâtre, fluo +, dans la partie nasale du greffon et surtout des précipités blancs, localisés à la face postérieure du greffon, il n'y a pas de Tyndall ni d'envahissement vasculaire du greffon ; on arrête l'hydrocortisone ;

- Au 58è jour : devant la persistance de cet aspect et devant l'apparition progressive d'un oedème, on prescrit des sous-conjonctivales de soludécadron et des ponctions de chambre antérieure avec injections de soludécadron ;

- 2è mois : même aspect, mais disparition des précipités, la cornée est devenue fluo-

- 68è jour : l'oedème persiste, on reprend les corticoïdes locaux ;

- 80è jour : même aspect ;

- Au bout de 4 mois, l'oedème persiste et il existe un petit vaisseau qui pénètre le greffon ;

- 4 mois et demi : aspect identique. Devant la persistance de

cet oedème avec une synéchie postérieure, on décide de faire une iridectomie ;

- 6 mois : depuis l'iridectomie, amélioration discrète de l'oedème qui coïncide surtout avec la reprise des corticoïdes 10 jours après l'intervention ;

- du 6è au 11è mois : cet état oedémateux très modéré va persister malgrè les corticoïdes locaux donnés à faibles doses une à deux fois par jour, et on parle alors de réaction immunitaire a minima

- 14è mois : à l'occasion d'une poussée inflammatoire, faite surtout d'une hyperhémie périkératique sans accentuation de l'oedème, sans précipité, ni d'envahissement vasculaire du greffon, on prescrit une augmentation des doses de corticoïdes et on passe à l'hydrocortisone 6 fois par jour, qui entraîne une amélioration rapide de cette hyperhémie et surtout un éclaircissement rapide de cet oedème ;

- 15è mois : le greffon est clair, sans précipités, sans vascularisation avec une acuité visuelle qui est remontée à 2/10è ; on continue comme traitement : hydrocortisone une à deux fois par jour ;

- 16è mois : même aspect, même traitement

OBSERVATION N° 22

Madame D.... - 41 ans.

- Kératite récidivante depuis 10 ans évoluant vers le staphylome cornéen ;

- Aspect des lésions : opacité centrale avec cornée périphérique claire - staphylome central, vascularisation importante ; pas de précisions sur la chambre antérieure ;

- Greffe transfixiante de 8 mm en 1967 ; traitement post-opératoire : 30 mmg de cortancyl du 2è au 14è jour ; pas de précisions sur le traitement local ; évolution immédiate : suites simples, greffon clair bien coapté, les vaisseaux s'arrêtent à l'anneau limitant

- 18è jour : greffon clair, pas de précipités mais 3 fins vaisseaux pénètrent le greffon ;

- 20è jour : même aspect avec en plus un discret Tyndall ; traitement : cortancyl 30 mmg, hydrocortisone 8 fois par jour ;

- 1 mois : greffon clair, pas de signes inflammatoires, régression des vaisseaux, après ablation des fils. On continue l'hydrocortisone mais on ne précise pas les doses.

- 2è mois : le greffon est très clair mais apparition de précipités blancs à la face postérieure du greffon, pas de Tyndall ; pas de

précision sur l'état des vaisseaux ; traitement : hydrocortisone : 8 fois par jour qui entraîne la disparition rapide des précipités ; on continue comme traitement : hydrocortisone 4 fois, puis 2 fois par jour ; ultérieurement le malade sera suivi régulièrement à la consultation, le greffon restera clair, sans signes inflammatoires et le malade aura comme traitement : hydrocortisone une fois par jour

- 4è mois : alors qu'il prenait régulièrement son hydrocortisone : apparition d'un oedème du greffon avec précipités typiques blancs au niveau de la face postérieure du greffon ; on reprend l'hydrocortisone à fortes doses 8 fois par jour qui, à nouveau, entraîne la disparition de l'oedème et des précipités.

- 6è mois : greffon clair, précipités pigmentés, pas d'envahissement vasculaire du greffon ; acuité visuelle : 2/10è ; traitement : hydrocortisone 2 fois par jour ;

- 7è mois : même aspect ; hydrocortisone 1 fois par jour ;

- 10è mois : greffon clair ; toujours quelques précipités pigmentés extrêmement fins ; pas de vascularisation du greffon ; acuité visuelle de 5/10è ; traitement : hydrocortisone une goutte tous les 3 jours.

OBSERVATION N° 23

Madame P.... - 50 ans.

- Brûlure de cornée remontant à l'enfance ;

- Aspect des lésions : opacité avec dépôts calcaires et vascularisation ; il existe un amincissement de la cornée en son centre ; la chambre antérieure semble normale mais il existe une synéchie antérieure ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1968 avec iridectomie sur la synéchie antérieure - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ; traitement post-opératoire : cortancyl 30 mmg du 6è au 12è jour et hydrocortisone une fois par jour du 6è au 13è jour ; ce traitement est arrêté : du fait de petits troubles épithéliaux ; en effet l'évolution post-opératoire est simple mais on note à partir du 9è jour une repousse épithéliale irrégulière fluo + avec quelques vaisseaux superficiels passant en pont au-dessus de l'anneau limitant.

- Au bout d'un mois l'épithélium est devenu fluo - mais il est légèrement irrégulier

- 3 mois : le greffon est clair; il existe encore quelques vaisseaux qui pénètrent superficiellement le greffon et surtout on retrouve des précipités à la face postérieure du greffon, mais on ne précise pas à ce moment là s'il s'agit de précipités blancs ou pigmentés. Le malade est mis à l'hydrocortisone une à 2 fois par jour ;

- 4è mois : même aspect, les précipités sont pigmentés, on continue le traitement par l'hydrocortisone 2 fois par jour. Le malade n'est pas revu ultérieurement, son intervention étant trop récente.

OBSERVATION N° 24

Monsieur B.... - 27 ans.

- Pseudo-kératocône depuis l'âge de 7 ans ;

- Intervention : greffe transfixiante de 7 mm en 1966 - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ; traitement post-opératoire : soludécadron intraveineux, une ampoule du 5è au 7è jour et du 14è au 18è jour ; pas de corticoïdes locaux ; en effet l'évolution immédiate est simple mais on note pendant environ un mois de petits signes irritatifs avec hyperhémie conjonctivale, sans précipités, sans Tyndall, sans envahissement vasculaire du greffon, ainsi qu'une discrète photophobie avec au début quelques secrétions conjonctivales ; par contre le greffon reste dans l'ensemble assez clair sans être parfaitement clair.

- Au 40è jour : il existe un oedème du greffon avec envahissement de la partie inférieure du greffon par 3 ou 4 troncs vasculaires et surtout de gros précipités blancs, localisés à la face postérieure du greffon. Le malade est mis alors à l'hydrocortisone 8 fois par jour et au Médrol 4 comprimés par jour.

- 47è jour : amélioration des manifestations locales ; acuité visuelle : 2/10è faible ; la cornée est plus claire ; il existe encore quelques précipités sur l'épithélium ;

- 52è jour : les précipités se pigmentent, le greffon est clair ; l'acuité visuelle est de 3/10è ; on diminue le traitement,en particulier on diminue le Médrol progressivement de 3 comprimés par jour à 1 comprimé par jour ; on continue l'hydrocortisone 8 fois par jour.

- 73è jour : arrêt spontané du traitement ; acuité visuelle 2/10è faible, avec un oedème du greffon et de nombreux précipités à la face postérieure de la cornée ; la tension oculaire est normale ; on reprend le Médrol 4 comprimés par jour et l'hydrocortisone 8 fois par jour ;

- 78è jour : ré-amélioration des symptômes ; l'acuité visuelle est de 2/10è, P2 ; le greffon reste clair : disparition des précipités pigmentés ; on continue l'hydrocortisone 5 fois par jour ;

- 4 mois : le greffon est très beau, l'acuité visuelle est de 3/10è, on continue l'hydrocortisone 2 fois par jour ;

- 2 ans : greffon clair, bien incorporé, précipités pigmentés extrêmement fins, pas d'envahissement vasculaire du greffon, tension oculaire normale, acuité visuelle 2/10è, P2 ; le traitement est alors : hydrocortisone une goutte deux fois par semaine.

OBSERVATION N° 25

Madame V....

- Kératite bilatérale ancienne avec poussées récidivantes ;

- Aspect des lésions : taie très épaisse, très vascularisée, la segment antérieur est normal ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm en 1966 - suture par 16 points ; traitement post-opératoire : hydrocortisone une fois par jour à partir du 15è jour, soludécadron intraveineux une ampoule du 15è au 20è jour et du 25è au 30è jour ; les suites immédiates dont simples, le greffon est clair pendant 20 jours ; à partir du 20è jour des vaisseaux abordent la périphérie du greffon et un oedème s'installe rendant impossible la recherche des précipités. Traitement : instillations d'une solution expérimentale de Péthotrexate 4 fois par jour,qui n'entraînent qu'une amélioration légère ; par contre l'hydrocortisone 8 fois par jour, entraîne une amélioration plus nette ;

- 50è jour : bon aspect du greffon mais discret oedème avec quelques troubles trophiques ; pas d'envahissement vasculaire du greffon ; tonus normal ; on continue l'hydrocortisone deux fois par jour ;

- 4è mois : on note une dystrophie endo-épithéliale avec petites poussées d'ulcération épithéliale et quelques vaisseaux au niveau du greffon ; à noter également une petite poussée transitoire d'hypertension oculaire rapidement régressive ; on continue l'hydrocortisone mais on ne précise pas les doses.

- Pendant un an le malade sera suivi à la consultation et on verra cette maladie du greffon persister malgrè le traitement, avec tantôt prédominance de l'oedème, tantôt poussée vasculaire.

OBSERVATION N° 26

Madame B.... - 64 ans - originaire d'Afrique du Nord.

- Kératocône bilatéral plus trachome.

- Opacité centrale avec descemétocèle tendant à s'éclaircir, vascularisation périphérique de la cornée et luxation du cristallin ;

- Intervention : greffe transfixiante de 8 mm - suture par points séparés. Traitement post-opératoire : soludécadron intraveineux, une ampoule par jour du 1er au 4è jour ; pas de traitement local dans l'immédiat, mais corticoïdes 3 fois par jour à la sortie. Les suites immédiates sont simples et le greffon est clair.

- Au bout d'un mois : début d'envahissement vasculaire du greffon ; on note des précipités au niveau de la Descemet ; traitement : corticoïdes locaux 4 fois par jour ;

- 3 mois : il existe un oedème important du greffon ; pas d'envahissement vasculaire de ce greffon ; on distingue très mal les éléments de la chambre antérieure ; même traitement qui sera poursuivi encore pendant 3 mois, n'entraînant aucune amélioration ;

- Au bout de 2 ans : même aspect ; greffon opaque, vascularisé, perception lumineuse.

A noter que l'autre oeil a eu également une greffe transfixiante de 8 mm ; l'évolution a été simple malgrè une période transitoire d'ulcération superficielle du greffon qui a rapidement régressé et qui semblait d'origine mécanique par cils. Ultérieurement la malade a été opérée de sa cataracte et au bout d'un an, l'acuité visuelle était de 2/10è avec greffon clair ; le traitement avait été sensiblement le même des deux côtés.

OBSERVATION N° 27

Monsieur P.... - 20 ans.

- Ulcère traumatique avec infection piocyanique, hypopion et staphylome cornéen en 1964 - iridectomie en vue de greffe en 1964, 4 mois après l'affection.

- Aspect des lésions : opacité centrale avec amincissement central de la cornée qui est épaisse en périphérie ; vascularisation en nasal ; la chambre antérieure est normale, l'iris est normal en dehors d'une iridectomie.

- Intervention : greffe tra,sfixiante de 7 mm en 1964 - suture par 8 points ; traitement post-opératoire : soludécadron intraveineux du 1er au 5è jour - suites immédiates simples.

- 21è jour : le greffon est clair, par contre la cornée réceptrice est opaque et vascularisée ; il existe un petit Tyndall et quelques exsudats et pigments recouvrant l'aire pupillaire. La chambre antérieure est de profondeur normale en dehors d'une petite synéchie à VI h. mais qui ne touche pas au greffon ; le tonus oculaire est normal. Traitement : hydrocortisone 4 fois par jour.

- Au 26è jour : apparition d'une dystrophie épithéliale du greffon - fluo - , mais avec vésicule sous-épithéliale irrégulière donnant l'aspect d'une carte de géographie, le reste du greffon est clair, en particulier le stroma ; il n'y a pas d'oedème et surtout on note 3 à 4 précipités blancs, arrondis, bien limités, siègeant à la face postérieure du greffon ; la tension oculaire est normale ; il n'y a pas d'envahissement vasculaire du greffon ; traitement : Hydrocortisone 4 fois par jour plus Médrol 4 comprimés par jour.

- 30è jour : même aspect, réaction immunitaire qui ne semble pas modifiée ; on donne alors de l'hydrocortisone 10 fois par jour et du soludécadron une ampoule intraveineuse par jour pendant 8 jours.

- 41è jour : on note la disparition des précipités, la disparition des vésicules sous-épithéliales, mais l'épithélium n'est pas vraiment lisse et ressemble à une kératite ponctuée sous-épithéliale ; on continue les corticoïdes, le Médrol : 2 comprimés par jour et l'hydrocortisone : 2 fois par jour.

- Le malade sera suivi jusqu'au 15è mois : l'aspect de dystrophie sous-épithéliale tachetée va persister pendant tout le temps de l'évolution, non modifié par le traitement par les corticoïdes à faibles doses, de façon intermittente. Par contre le stroma restera clair; il n'y aura pas d'envahissement vasculaire du greffon et on ne notera aucune autre poussée de type immunologique faite de précipités.

OBSERVATION N° 28

Monsieur F.... - 54 ans.

- Brûlure ancienne par ciment

- Opacité centrale large, vascularisée, bonne chambre antérieure ;

- Intervention : greffe transfixiante de 6 mm en 1963 - suture par 8 points ; traitement post-opératoire : hydrocortisone dès le lendemain ; soludécadron une ampoule intraveineuse du 2è au 8è jour; les suites immédiates sont simples : le greffon est clair ;

- 20è jour : greffon clair, l'acuité visuelle est de 1/10è et on note quelques vaisseaux pénétrant le greffon. Le malade est mis au Celestène, 4 comprimés par jour et à l'hydrocortisone localement :

- Un mois : le greffon est toujours clair ; l'acuité visuelle est de 2/10è ; les vaisseaux ont régressé, on note alors quelques précipités pigmentés à la partie postérieure du greffon qui, sans soute, traduisent une poussée récente qui avait été méconnue et qui était survenue sous hydrocortisone, ce qui explique son caractère discret et spontanément abortif.

- 50è jour : le greffon est toujours clair sans vaisseaux, mais apparaissent des précipités pigmentés ; on continue l'hydrocortisone 6 fois par jour ;

- 80è jour : même aspect, acuité visuelle 3/10è.

- Le malade n'est pas revu depuis.

OBSERVATION N° 29

Madame P.... - 32 ans.

- Leucome adhérent chez une trachomateuse, baisse d'acuité visuelle bilatérale depuis l'enfance. Iridectomie à V h. il y a 10 ans.

- Aspect des lésions : opacité centrale touchant toute l'épaisseur de la cornée, vaisseaux superficiels déshabités ; synéchies antérieures importantes, pas de vascularisation venant de l'iris : on note également un trichiasis discret.

- Intervention : greffe transfixiante de 7 mm en 1966 avec libération des synéchies - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ; injection d'air dans le chambre antérieure qui reforme bien la chambre antérieure ;

- 1er jour : pas de chambre antérieure

- 3è jour : la chambre antérieure se reforme mais est peu profonde ;

- 6è jour : bonne chambre antérieure ;

- 15è jour : le greffon est clair sans être parfaitement transparent, il est bien coapté ; on note un vaisseau pénétrant le greffon à XII h. Il ne semble pas y avoir de synéchies, il n'y a pas de Tyndall

- 35è jour : le greffon est clair mais pas tout à fait transparent ; on continue les corticoïdes locaux ;

- 50è jour : apparition progressive d'un oedème qui accompagne la vascularisation du greffon ; on associe aux corticoïdes locaux 30 mmg de cortancyl ;

- 65è jour : l'oedème du greffon persiste avec discrète vascularisation et épithélium légèrement fluo +, l'anneau limitant est opaque et assez large ; on voit mal les détails de la chambre antérieure ; il semble exister quelques précipités pigmentés dont on ne précise pas exactement le siège et une petite synéchie antérieure.

- 4 mois : même aspect ;

- Un an : même aspect.

Conclusion : l'ulcération épithéliale semble n'être qu'un phénomène transitoire qui serait peut-être dû à un mauvais fonctionnement épithélial ou à un élément mécanique (cils de trichiasis). Les précipités pigmentés notés au 65è jour semblent sans valeur séméiologique ; par contre on peut penser qu'il s'agit peut-être d'une maladie du greffon avec vascularisation initiale de ce greffon qui précède l'oedème irréversible.

OBSERVATION N° 30

Mademoiselle A.... - 14 ans.

- Kératite ancienne datant de 7 ans - a déjà eu une greffe lamellaire ;

- Opacité centrale, bonne chambre antérieure ;

- Intervention : greffe transfixiante en 1967, pas de précision sur le diamètre du greffon ; iridotomie plus iridectomie - suture par 4 points plus surjet à la soie vierge ; il persiste en fin d'intervention un petit adossement de l'iris à la cornée à X h.

- Suites opératoires : le greffon est bien coapté, non vascularisé mais il existe un aspect blanchâtre en mosaïque au niveau de l'endothélium ; la malade est mise à partir du 4è jour à l'hydrocortisone locale et à partir du 8è jour aux corticoïdes généraux ;

- du 10è au 30è jour : le discret trouble épithélial va s'accentuer avec apparition d'un oedème du greffon, sans précipités à la face postérieure du greffon et sans envahissement vasculaire du greffon, les vaisseaux s'arrêtent en effet à l'anneau limitant. Cet aspect va persister jusqu'au 2è mois et à partir du 2è mois, toujours malgrè les corticoïdes, les vaisseaux vont pénétrer dans le greffon ;

- 3è mois : le greffon est opaque avec envahissement vasculaire et tonus normal.

Conclusion : s'agit-il d'une réaction immunitaire avec oedème puis vascularisation ou au contraire d'un facteur mécanique (synéchies) qui entraînerait une altération de l'endothélium ?

ANALYSE DES RESULTATS

Nous étudierons successivement :

- les principaux tableaux cliniques ;

- leur date d'apparition ;

- leur évolution et le pronostic d'ensemble.

Puis nous verrons l'influence que peuvent avoir l'âge, le sexe, l'étiologie, l'aspect initial des lésions, l'existence éventuelle d'une greffe antérieure et enfin, la taille du greffon, sur la fréquence de survenue de la réaction immunitaire, sa date de survenue, sa symptômatologie, son évolution.

PRINCIPAUX TABLEAUX CLINIQUES

Sur les 30 réactions immunitaires on peut distinguer 2 types cliniques qui correspondent aux 2 modes de progression de la réaction immunitaire.

I - 1er TYPE CLINIQUE : Précipités blancs localisés à la face postérieure du greffon avec ou sans oedème :

- Les précipités peuvent être isolés et régressifs : 10 cas :

Observations de 1 à 10

Un de ces malades (observation n° 10) a fait 2 poussées identiques.

- Précipités + oedème du greffon : 10 cas

. Précipités + oedème d'emblée : 7 cas (observations 11 - 12 - 13 - 14 - 16 - 17 - 18)

. précipités puis oedème : 3 cas (observations 19 - 20 - 21)

- On peut encore en rapprocher certains malades qui, au cours d'une récidive, ont fait un épisode soit de précipités isolés, soit de précipités associés à un oedème : observations 15 - 22 et 24.

Pourquoi certains malades ont-ils un oedème associé aux précipités et d'autres pas ? Stimulation antigénique importante ? Endothélium fragile ? Ou plutôt malades vus avec retard ?

L'observation n° 17 est assez significative : lors de la 1ère poussée, il existait d'emblée des précipités et un oedème, alors que lors de la 2è poussée, sans doute dépistée plus tôt, les précipités étaient isolés.

Dans les observations n° 19 et 21, ultérieurement va apparaître un envahissement vascularisé du greffon ; probablement conséquence de l'oedème et non directement de la réaction immunitaire.

II - 2è TYPE CLINIQUE : La réaction immunitaire débute par un envahissement vasculaire du greffon : 9 cas.

Quel est le rôle de la vascularisation dans la genèse de la réaction immunitaire ? élément essentiel, associé ou contingent ?

- 1) Elément essentiel : la vascularisation du greffon existe sans précipités dès le début de la réaction immunitaire : 5 cas (cas 15, 22, 23, 25, 29)

- Cas 15 : première poussée : envahissement vasculaire du greffon au 40è jour puis oedème qui régresse ;

deuxième poussée au 11è mois, faite de précipités et d'oedème qui régressent également.

- Cas 29 : envahissement vasculaire du greffon puis oedème qui persiste.

Dans les autres cas, le rôle de la vascularisation est plus discutable.

- Cas 22 : première poussée : vascularisation au 18è jour qui disparaît ;

deuxième poussée : précipités à la face postérieure du greffon au deuxième mois, qui régresse également ;

troisième poussée : précipités puis oedème au 4è mois qui régressent également.

Cet envahissement vasculaire du greffon survenant au 18è jour n'est-il pas dû à la progression le long d'un fil, de vaisseaux provenant de la cornée porteuse, très vascularisée et régressant après ablation des fils ?

- Cas 23 : brûlures de la cornée dans l'enfance avec opacité et vascularisation ; après la greffe : repousse irrégulière de l'épithélium et dès le 9è jour des vaisseaux superficiels dépassent l'anneau limitant. Pas de précisions ultérieures sur l'état de cette vascularisation. Puis au 3è mois, apparition de précipités puis de vaisseaux qui pénètrent le greffon.

La vascularisation est-elle d'ordre immunologique et précède l'apparition des précipités ? ou est-elle contingente dûe à l'état initial de la cornée ?

- Cas 25 : oedème et vascularisation du greffon au 20è jour : l'oedème très important masque peut-être les précipités ?

- 2) La vascularisation du greffon est associée à des précipités : 4 cas : les deux processus se développent parallèlement, peut-être sous l'effet de la même stimulation antigénique : cas 24, 26, 27 et 28.

- Cas 24 : précipités, oedème et envahissement vasculaire du greffon existent d'emblée.

rechute : précipités avec oedème après arrêt du traitement.

- Cas 26 : précipités et envahissement vasculaire du greffon existent d'emblée ; l'oedème apparaît progressivement et secondairement tandis que la vascularisation persiste.

- Cas 27 : précipités plus envahissement vasculaire du greffon qui semble régresser car il n'est plus jamais noté ; installation progressive d'une dystrophie endo-épithéliale qui reste modérée.

- Cas 28 : vascularisation du greffon au 20è jour et probablement précipités méconnus car on en retrouve pigmentés au 30è jour.

Il semble bien que dans ces cas les précipités blancs localisés à la face postérieure du greffon et l'envahissement vasculaire du greffon, correspondent bien au même processus immunitaire.

A l'appui de cette idée, on peut ajouter les trois malades ayant fait plusieurs poussées, revêtant tantôt un type, tantôt l'autre : observation 15, 22 et 24.

Quant à la dernière observation n° 30, elle est difficile à classer : oedème précoce, progressif, persistant avec vascularisation secondaire du greffon.

Conclusion : Il ressort de cette statistique :

- qu'un seul type clinique semble bien défini : précipités blancs localisés à la face postérieure du greffon, accompagnés ou non d'oedème = 20 cas.

- que les précipités ont un rôle capital puisqu'on les retrouvent dans 27 cas et qu'ils constituent le symptôme essentiel dans 20 cas.

- que, par contre, le rôle de l'envahissement vasculaire primitif du greffon est moins précis.

. Il représente le 2è mode de progression de la réaction immunitaire :

+ Seul : 5 cas.

+ Associé aux précipités : 4 cas.

. Mais il n'est pas nécessaire au développement de cette réaction immunitaire puisqu'il manque initialement dans 20 cas.

DATES D'APPARITION DE LA REACTION IMMUNITAIRE

1° Quel que soit l'aspect de la réaction immunitaire :

- du 20è au 30è jour : 13 cas
- du 30è jour au 3è mois : 10 cas
- après le 3è mois : 7 cas.

2° En fonction du type de début de la réaction immunitaire :

	P	P + o	P + o + Vx	P + Vx	Vx + o	Vx	O
20è j.-30è j.	4	3		3	2	1	1
30è j.-3è m.	3	4	1	1		1	
Après le 3è mois	3	3					

Il semble que les formes avec envahissement vasculaire du greffon soient plus précoces et que les formes précoces soient plus graves : en effet; sur 10 cas où l'oedème persistera, la réaction immunitaire étant apparue 7 fois avant le 35è jour alors que sur l'ensemble des 30 réaction immunitaires le début survenait 13 fois avant le 35è jour.

EVOLUTION DES REACTIONS IMMUNITAIRES

1° EVOLUTION IMMEDIATE

1) Les précipités blancs, localisés à la face postérieure du greffon, qu'ils soient isolés ou accompagnés d'oedème, vont régresser rapidement en 8 à 15 jours, souvent en se pigmentant.

2) L'oedème témoigne d'une détérioration plus évoluée mais peut très bien régresser ; cette régression peut se faire rapidement, et complètement, sous l'effet du traitement. Il s'agissait de formes débutantes où l'altération de l'endothélium n'était pas irréversible.

Sinon cette régression se fera souvent d'autant plus incomplètement que l'amélioration aura été plus tardive.

Chez quelques malades cependant, l'oedème persistant malgrè le traitement, s'est amélioré au bout de plusieurs mois et parfois même au bout de plus d'un an, sans aucune raison apparente, alors que l'on n'espérait plus aucune amélioration et que la corticothérapie locale avait été, ou supprimée, ou continuée, a minima.

3) La vascularisation du greffon : qu'elle soit cause, facteur associé ou conséquence de la réaction immunitaire, semble être un mauvais élément pronostique. Elle peut régresser mais lentement ou persister définitivement.

Sur les 11 cas où l'envahissement vasculaire du greffon faisait partie du tableau initial, on retrouve 6 oedèmes définitifs dont 4 importants. On note quelquefois autour de ces vaisseaux, des bandes blanchâtres faites de précipités calcaires (rôle des corticoïdes), quelquefois, inversement, l'envahissement vasculaire d'un greffon déjà oedémateux, s'accompagne d'une diminution de l'oedème ; les vaisseaux peuvent, secondairement, s'atrophier et se deshabiter mais cette éventualité est rare.

2° EVOLUTION ULTERIEURE

Importance d'une corticothérapie prolongée pendant des mois, à faibles doses et d'une surveillance très attentive.

Des récidives peuvent en effet survenir - parfois malgrè le traitement, nous y reviendrons - elles aggravent le pronostic, mais moins que nous le pensions :

- 5 de nos malades ont fait une récidive de la réaction immunitaire, franche, nettement séparée de la précédente, laissant finalement un greffon clair (observations 6, 15, 17, 22 et 24)

- dans 2 cas (observation 8 et 20) la récidive a laissé un oedème.

Il est d'autres observations où il est difficile de parler de récidive ; lorsqu'un oedème s'améliore progressivement mais jamais complètement, puis s'accentue à nouveau.

3° PRONOSTIC GENERAL

Sur 30 réaction immunitaires :

- 20 greffons sont restés clairs ou redevinrent clairs ;

- sur les 10 cas restant :

. 4 conservèrent un greffon avec discret oedème ou discrète dystrophie permettant une acuité visuelle de 1/10è environ ;

. 6 restèrent oedémateux ou dystrophiques, dont 3 nettement vascularisés.

Eléments de pronostic :

Nous avons vu que :

- les formes précoces étaient de moins bon pronostic

- que l'apparition de l'oedème témoigne d'une altération plus évoluée ;

- que les formes avec vascularisation du greffon sont plus complexes et souvent plus graves.

Nous étudierons ultérieurement l'importance de l'étiologie, de l'aspect des lésions avant la greffe, de l'existence éventuelle d'une greffe antérieure et de la taille du greffon.

FACTEURS INFLUENCANT LA REACTION IMMUNITAIRE

Nous étudierons successivement l'influence de l'âge, du sexe, de l'étiologie, de l'aspect initial des lésions avant la greffe, de l'existence d'une greffe antérieure, de la taille du greffon.

1°- SEXE :

- sur 64 hommes : 17 réactions immunitaires
- sur 36 femmes : 12 réactions immunitaires

2°- AGE :

Il ne semble pas intervenir dans la fréquence de survenue de la réaction immunitaire :

- moins de 20 ans : 15 greffes : 4 réactions immunitaires :(26%)
- 20 à 40 ans : 36 greffes : 10 réactions immunitaires (27%)
- 40 à 60 ans : 38 greffes : 11 réactions immunitaires (28%)
- au-dessus de 60 ans : 19 greffes : 4 réactions immunitaires (20%)

L'âge n'intervient pas non plus dans la symptômatologie de cette réaction, ni dans son pronostic.

3°- ETIOLOGIE :

Sur 100 greffes :

- séquelles de kératite indéterminée, d'ulcère ou d'abcès anciens : 24 cas dont 13 réactions immunitaires.
- zona : 1 cas - pas de réaction immunitaire.
- herpès : 8 cas, 2 réactions immunitaires.
- rubéole : 1 cas - pas de réaction immunitaire.
- kératite ponctuée : 1 cas, pas de réaction immunitaire.
- trachome : 2 cas, pas de réaction immunitaire.

- traumatisme : - opéré en urgence : 3 cas, pas de réaction immunitaire,
- séquelle de traumatisme : 16 cas, 5 réactions immunitaires.

- brûlures : - par la chaux : 2 cas, pas de réaction immunitaire
- par le ciment : 2 cas, 1 réaction immunitaire
- par les cendres : 1 cas, 1 réaction immunitaire
- non précisées : 1 cas, 1 réaction immunitaire.

- kératocône : 20 cas, 6 réactions immunitaires.

- dystrophie héréditaire : 5 cas, pas de réaction immunitaire.

- dystrophie oedémateuse : 2 cas, pas de réaction immunitaire.

- étiologie mal précisée : 11 cas, pas de réaction immunitaire.

Influence de l'étiologie sur la symptômatologie.

L'étiologie modifie peu le tableau clinique.

En ce qui concerne le kératocône : sur 6 réactions immunitaires :
- précipités isolés : 0

- précipités plus oedème d'emblée : 4 cas

- et surtout 2 formes avec envahissement vasculaire du greffon associé d'emblée à des précipités, ce qui est surprenant chez ces malades dont la cornée périphérique est saine.

Pronostic en fonction de l'étiologie.

Sur 100 greffes : 10 greffons définitivement oedémateux par réaction immunitaire :

- opacité après kératite, abcès ou ulcère : 37 greffes donnant 15 réactions immunitaires évoluant 4 fois vers un oedème définitif

- traumatisme : 19 greffes : 5 réactions immunitaires : 3 greffons oedémateux

- brûlure : 6 greffes : 3 réactions immunitaires : pas de greffon oedémateux

- kératocône : 20 greffes : 6 réactions immunitaires : 3 greffons oedémateux.

4°- ASPECT INITIAL DES LESIONS AVANT LA GREFFE et principalement la vascularisation de la cornée.

Nous éliminons les cornées blanches de façon diffuse avec dépôts calcaires que nous voyons parfois après les brûlures et qui font partie du groupe des 33 malades où l'opacification est expliquée soit par l'aspect initial des lésions, soit par une complication mécanique post-opératoire.

Restent 67 cas :

- 27 cas avec cornée vascularisée avant la greffe : 15 réactions immunitaires dont 6 sans envahissement vasculaire du greffon au cours de l'évolution, laissant finalement 4 greffons clairs et un oedème modéré ; et 9 avec envahissement vasculaire du greffon qui était 8 fois initial laissant finalement 5 greffons oedémateux

- 21 cas n'avaient pas de vascularisation de façon certaine : (19 kératocônes + 2 dystrophies familiales), 5 réactions immunitaires, une seulement s'accompagnant d'un envahissement vasculaire du greffon initial.

- Dans 19 cas l'état de la vascularisation n'était pas précisé dans l'observation : était-elle absente ? avait-elle été négligée ? Sur 19 cas, on a vu 9 réactions immunitaires, une seulement avec vascularisation du greffon.

En comparant les groupes où il y avait une vascularisation initiale de la cornée et le groupe où les cornées n'étaient sûrement pas vascularisées, il ressort que la vascularisation pré-existante de la cornée rend plus fréquente la réaction immuniatire, que ces réactions immunitaires s'accompagnent plus souvent que les autres d'un envahissement vasculaire du greffon et que l'évolution s'y fait plus souvent vers l'oedème définitif.

5°- GREFFE ANTERIEURE

Sur 100 greffes, 20 malades avaient déjà eu une greffe sur le même oeil :

- 11 greffes lamellaires antérieures : 2 réactions immunitaires avec finalement 1 greffon clair et 1 greffon oedémateux ;

- sur 9 greffes transfixiantes antérieures : 2 réactions immunitaires laissant finalement 2 greffons clairs

6°- TAILLE DU GREFFON

Taille du greffon	Nombre de greffes	R.I.	Oedème définitif par R.I.
3 mm	1	0	
4 mm	3	0	
5 mm	7	1	
6 mm	15	6	
7 mm	20	7	2
8 mm	43	14	8
9 mm	4	0	
Non précisé	7	1	

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il faut en effet séparer cette réaction immunitaire, faite de l'association de précipités limités à l'aire du greffon, d'oedème et de vascularisation, des autres phénomènes réactionnels qui peuvent intervenir et ne sont pas d'ordre immunitaire.

1° L'iridocyclite : avec des précipités sur l'ensemble de la cornée, Tyndall et synéchies postérieures (fils perforants, contamination pré-opératoire).

2° La mydriase aiguë Irido atrophiante : très spéciale aux suites de la kératoplastie dans le kératocône et sur laquelle a insisté URRET-ZAVALIA (mais non l'exclusivité du kératocône). Elle débute : Brusquement, dans les 3 premières semaines, une mydriase +++, un accolement de l'épithélium pigmentaire sur la cristalloïde, une dissémination pigmentaire extrêmement importante. Parfois une hyper tension oculaire

Son mécanisme est mal connu.

3° L'imbibition passive d'un greffon frais à l'endothélium défaillant parce que conservé trop longtemps, ou parce que porteur d'une dégénérescence endothéliale sénile. L'oedème apparaît précocément, d'une seule tenue, c'est l'indication d'un changement précoce du greffon.

4° Le développement de phénomènes de cicatrisation anormaux : Fistule, invasion épithéliale, décalage, membrane conjonctive derrière le greffon qui peut altérer l'endothélium.

TRAITEMENT

Plusieurs possibilités :

1° Choisir un donneur de groupe compatible avec celui de l'opéré : c'est impossible pour l'instant.

2° Diminuer l'antigénicité du greffon : mais toutes ces techniques altèrent l'endothélium, qu'il s'agisse de congélation, de lyophilisation, de silico-dessication, d'iradiation ou d'incubation prolongée du greffon dans le sérum.

3° Diminuer la réactivité immunologique de l'hôte

- Aziathioprine

- sérum antilymphocytaire.

4° Lutter contre les conséquences de cette réaction immunitaire : les corticoïdes.

Nous étudierons successivement les essais thérapeutiques en expérimentation et les thérapeutiques en pratique clinique.

ACTION DES THERAPEUTIQUES : EXPERIMENTATION

- L'IRADIATION :

Elle est inutilisable en clinique, en effet elle n'est efficace que si on irradie tout le corps.

- LE CHLORAMPHENICOL :

Actif mais très toxique.

- LA CORTICOTHERAPIE :

. Mode d'action : il est assez mal connu

. Ils agiraient peu sur les stades initiaux de la réaction immunitaire : ils freinent peut-être la libération des antigènes du greffon et modifient leur action au niveau des ganglions régionaux.

. Ils agissent peut-être en inhibant la production d'anticorps circulant.

. Ils agissent surtout :

a) en diminuant les réactions inflammatoires ;

b) en luttant contre la progression de la vascularisation ;

c) par leur action toxique sur les lymphocytes, ils modifient la réaction d'hypersensibilité retardée et font disparaître les précipités blancs situés à la face postérieure du greffon, prévenant ainsi ou limitant l'altération de l'endothélium, ce qui explique leur efficacité en collyre ou en sous-conjonctivales, même si la réaction immunitaire est déclarée.

EXPERIMENTATION

1° En collyre :

a) collyre à la Déxaméthasone à 0,001 %, 3 fois par jour (Lorenzetti) supprime les réactions déterminées par la greffe de fragments de cornée de porc (épithélium, stroma ou endothélium) en interlamellaire chez les lapins.

b) collyre à la Méthylprednisolone à 0,1 %, 3 fois par jour (Leibowitz et Elliot) très actif sur la réaction immunitaire ; non pas en la prévenant mais lorsqu'elle est déclarée.

2° En injections sous-conjonctivales : Olson

Les injections sous-conjonctivales de Déxaméthasone, un jour sur deux, du 1er au 28è jour suppriment la réaction immunitaire après injection intra-cornéenne de 3 mmg de sérum de boeuf à un autre animal.

3° Par voie générale

a) Kern, Leibowitz et Elliot étudient en hétérogreffe l'action de l'acétate d'hydrocortisone 3 mmg par kilogramme en intramusculaire de la veille de l'intervention au 42è jour :

- les 15 témoins non traités devinrent opaques

- sur les 21 cas traités, 20 restèrent clairs.

Après arrêt du traitement, 10 de ces cas furent suivis plus longtemps : 8 restèrent clairs, les 2 autres firent une réaction modérée qui, d'après les auteurs aurait pu être récupéré par les corticoïdes locaux.

b) Cleasby, utilisant la Prednisolone intramusculaire 1 mmg par kilogramme et par jour, dès le premier jour, dans les homogreffes sur cornée vascularisée et sensibilisée par greffe de peau sous-cutanée, obtient à peu près les mêmes résultats.

Cleasby pense que les retard de cicatrisation et les infections sont plus fréquentes et contrairement aux autres auteurs, que ces drogues sont plus efficaces lorsqu'elles sont administrées précocément.

LES IMMUNO-DEPRESSEURS, TYPE 6-MERCAPTOPURINE ET AZIATHIOPRINE.

Mode d'action :

- la 6-MERCAPTOPURINE : purinéthol

- l'AZIOTHIOPRINE : imuran

freinent la synthèse de l'acide ribonucléique et de l'acide désoxyribonucléique en exerçant une action compétitive vis-à-vis de certains de leurs constituants.

Ils évitent ainsi :

- les modifications de la structure des lymphatiques au voisinage de la greffe,

- la production des lymphocytes

- et la production d'anticorps.

EXPERIMENTATION

1° Elle est très peu efficace : par voie locale

- les collyres à la 6-Mercaptopurine : Ellis, Sellyei ;

- les collyres à l'Aziathioprine à 0,1 %, 1 %, trois fois par jour : Elliot et Leibowitz, même donnés précocément sont incapables de prévenir la réaction immunitaire et ne semblent pas la modifier.

- Seul Pollack :

. en expérimentant sur homogreffe sur cornée vascularisée et sensibilisée par une greffe sous-cutanée de peau au 14è jour,

. et utilisant : des injections sous-conjonctivales de 0,10 mmg d'Aziathioprine tous les jours, à partir du jour de la greffe de peau, ou une pommade à base d'Aziathioprine.

- constate que :

. si la réaction immunitaire n'est pas supprimée

. elle est retardée et d'apparition plus lente

. et qu'il existe une diminution de la vascularisation et de l'infiltration lymphocytaire du limbe et de l'endothélium par rapport aux cas non traités.

2° Par voie générale

Tous les auteurs insistent sur leur efficacité : Ellis et Sellyei - Leibowitz et Elliot - Pollack ;

- ils insistent également sur la nécessité d'un traitement très précoce dès le jour de la greffe

- et sur la nécessité de doses fortes : les doses faibles paradoxalement augmentent l'intensité de la réaction

- sur la toxicité des doses efficaces qui sont très supérieures à celles utilisées en clinique pour le traitement des affections rhumatologiques

- sur la toxicité moins grande de l'Aziathioprine qui semble aussi efficace que la 6-Mercaptopurine.

- la dose d'Aziathioprine la plus efficace étant difficile à fixer;-Leibowitz et Elliot utilisent des doses élevées :

24 mmg par kilogramme et par jour en intramusculaire pendant 42 jours.

Cleasby trouve que de telles doses non seulement ne modifient pas la fréquence de la réaction mais encore la rendent plus précoce.

INTERET DES ASSOCIATIONS : CORTICOIDES + AZIOTHIOPRINE

L'Aziathioprine :

- est très active sur les étapes initiales du développement de la réaction immunitaire ;

- ne gène pas la cicatrisation

- mais est très toxique si on utilise des doses élevées et prolongées.

Les corticoïdes :

- agissent surtout sur les dernières étapes de la réaction immunitaire et peuvent agir même tardivement ;

- ils font courir le risque d'un retard de cicatrisation et d'infection s'ils sont prescrits très tôt.

Certains auteurs ont tenté d'associer ces thérapeutiques :

1° Cleasby - Wester et Vincent étudient les associations : Aziathioprine + Prednisolone, et constatent :

a) que les doses modérées : Aziathioprine, intramusculaire 10 mmg par kilogramme et par jour, pendant 8 jours, puis 5 mmg par kilogramme et par jour associée à la Prednisolone intramusculaire 0,05 mmg par kilogramme et par jour, donnent les meilleurs résultats: 84 % de greffons clairs.

b) mais si on augmente les doses d'Aziathioprine tout en conservant les corticoïdes, le pourcentage de greffons clairs diminue , alors que la toxicité augmente ;

c) qu'inversement, si on supprime l'Aziathioprine mais en doublant les doses de corticoïdes, la réaction immunitaire reste rare mais les retards de cicatrisation et d'infection sont beaucoup plus fréquents.

2° Leibowitz et Elliot pensent que l'Aziathioprine a surtout une action préventive et les corticoïdes une action curative même, et surtout, par voie locale.

Ils utilisent avec de bons résultats l'Aziathioprine intramusculaire 48 mmg par kilogramme et par jour, tous les 2 jours jusqu'au 10è jour, ce qui limite la toxicité, puis donnent un collyre à la Méthyl-Prednisolone à 0,1 %, deux fois par jour du 11è au 42è jour.

SERUM ANTILYMPHOCYTAIRE

I - Préparé en immunisant un animal d'espèce différente par injection généralement intraveineuse de lymphocytes.

II - Mode d'action : il agit sur les lymphocytes et par là même sur la formation des anticorps.

1° Action cytotoxique :

- comme le montre la leucopénie prédominant sur la lignée lymphoïde

- les aspects désertiques des organes lymphoïdes lorsque l'on utilise des doses élevées chez l'animal ;

- en fait, cette action cytotoxique ne paraît pas être l'élément dominant car la leucopénie peut être modérée ou inconstante alors que la réaction immunitaire du sérum lymphocytaire existe.

2° Il agit probablement en diminuant la capacité immunologique des petits lymphocytes ; cette perte de la compétence immunologique ou du pouvoir de reconnaître des antigènes d'histocompatibilité étrangers, serait la conséquence de l'enrobement des lymphocytes par une couche continue d'anticorps décelables par immuno-fluorescence. C'est par les immunoglobulines (gammaglobulines) que le sérum anti-lymphocytaire agirait sur les lymphocytes.

Une expérimentation a été faite par Smolin.

Il utilise comme sérum anti-lymphocytaire du sérum de chèvre préparé en injectant à des chèvres des lymphocytes provenant de thymus de lapin. La chèvre produit alors des anticorps contre ces lymphocytes ; lorsque ce taux des anticorps est assez élevé, il injecte le sérum de chèvre au lapin. Il expérimente sur des hétérogreffes : cornée de rat avec leur endothélium greffé en interlamellaire chez le lapin.

Pour rendre constante la réaction immunitaire il sensibilise le lapin préalablement par une injection sous-cutanée d'une solution dans laquelle on a laissé déposer une cornée de rat. En plus, il développe la vascularisation par attouchement avec une solution d'hydroxyde de sodium à 20 %.

1° Sur le plan cornéen, il constate :

a) cliniquement que dans 10 cas où il n'y a pas eu de traitement et dans 5 cas où il y a eu injection de sérum de chèvre non immunisé, la réaction d'hypersensibilité retardée est constante entre le 6è et le 12è jour.

Par contre, après injection mixte, intraveineuse et sous-cutanée de sérum anti-lymphocytaire qui se fait au 1er, 5è, 10è et 15è jour : sur 10 lapins, 7 n'eurent aucune réaction et les cornées restèrent

claires jusqu'au 40è jour, date à laquelle ils furent tués ; 3 eurent une réaction discrète et retardée vers le 22è et le 33è jour.

En sous-conjonctivale, l'injection est très irritante et ne modifie pas la réaction immunitaire.

b) Histologiquement : dans les cas traités par voie générale,

- vascularisation
- migration des cellules plasmatiques
- infiltration cellulaire de la cornée avec altération endothéliale

sont absentes ou très limitées et très retardées.

2° Par contre, sur le plan général ;

- après une chute impressionnante et rapide, les globules blancs reviennent à la normale au bout de 24 heures, le pourcentage des lymphocytes restant cependant inférieur à ce qu'il était avant.

- on note également une diminution du poids de la rate.

Cette expérimentation particulièrement intéressante :

- confirme le rôle des lymphocytes

- et ouvre des perspectives thérapeutiques importantes car leur action sur la maladie immunitaire expérimentale après des greffes de cornée, semble manifeste.

- de nombreux points restent à préciser :

. Quant à son mécanisme d'action

. Quant à l'adaptation des doses et de la durée, pour éviter d'une part la dépression du système lymphoïde, d'autre part, la maladie sérique, risques qui posent le problème même du droit de les utiliser pour une maladie strictement localisée à l'organe de la vision et sans danger vital par elle-même.

. Quant à l'utilisation éventuelle par voie sous-conjonctivale.

LES THERAPEUTIQUES EN PRATIQUE CLINIQUE

LES CORTICOIDES

La majorité des auteurs les utilisent, mais on a peu de précisions sur la façon dont ils les prescrivent.

En ce qui concerne notre statistique : les résultats sont difficiles à schématiser. On peut cependant distinguer 2 étapes :

1) Avant 1966 :

- les corticoïdes par voie générale n'étaient pas systématiques : on donnait 1 ampoule intraveineuse par jour de soludécadron pendant 5 jours, à une date qui se situait entre le 6è et le 14è jour.

- les corticoïdes locaux étaient prescrits rarement avant le 15è jour, 1 à 4 fois par jour, puis à doses décroissantes et, en général, pas au delà du 2è mois.

2) En 1967 et 1968 : le traitement est mieux codifié :

- Cortancyl : 20 à 30 mmg dès le lendemain de l'intervention et pendant environ 1 mois.

- Corticoïdes locaux : 1 à 2 gouttes par jour dès le 3è jour, puis 2 à 3 fois par jour à partir du 8è jour; à la sortie de l'hôpital et pendant plusieurs mois : 3 fois par jour ; puis à doses décroissantes 1 fois par jour ou 1 fois tous les 2 jours pendant au moins 1 an.
La surveillance étant très étroite : tous les 10 jours, puis tous les mois.

Si on élimine tous les cas où l'opacification est expliquable ; il reste 68 cas dont 38 cas d'évolution simple et 30 cas avec réaction immunitaire.

Si on sépare ces 68 cas en 2 groupes selon la date et le type du traitement :

1er groupe : 1966 et avant : 35 greffes dont 14 R.I.

- date d'apparition : - 20 au 30è jour : 9
- 30è au 3è mois : 4
- Après le 3è mois : 1

- Type : - Précipités initiaux : 6

- Tableaux plus complexes : 8

dont 6 avec vascularisation initiale du greffon.

Pronostic d'ensemble : sur ces 14 R.I. : 6 oedèmes, dont 3 modérés.

2è groupe : 1967 et 1968 : 33 greffes dont 16 R.I.

- date d'apparition : - 20è au 30è jour : 1

- 30è au 3è mois : 10

- Après le 3è mois : 5

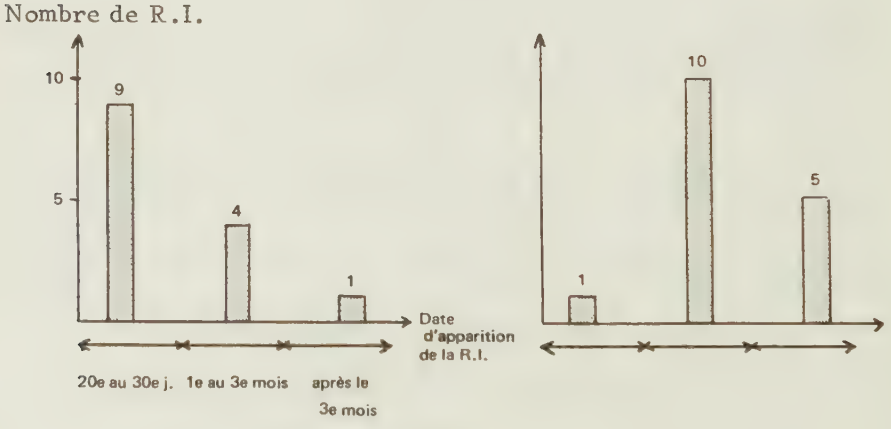
- Type : - Précipités initiaux isolés : 5

- Tableaux plus complexes : 11

- Vascularisation initiale du greffon : 0

Pronostic d'ensemble : sur ces 16 R.I. : 4 oedèmes, dont 2 modérés.

En intensifiant le traitement on a retardé l'apparition de la réaction immunitaire. Le contingent fort est passé du 1er mois au 2è - 3è et même plus tard et l'on a moins d'échecs en fin de compte.



1er groupe 2è groupe

Traitement de la poussée.

Il semble que le traitement local soit primordial :

Hydrocortisone à 2,5 %, 4 à 8 fois par jour.

Il permet en général une disparition très rapide des précipités et dans un certain nombre de cas, une disparition parallèle de l'oedème

Il doit être poursuivi longtemps en adaptant les doses.

Les corticoïdes généraux semblent par contre moins actifs. Les cas où l'oedème persiste malgrè les corticoïdes locaux à fortes doses, ne sont pas améliorés par l'adjonction de corticoïdes généraux.

Conclusion :

I - Il ne semble pas que les corticoïdes empêchent la survenue de la R.I. :

- Nous ne pouvons pas comparer l'évolution avec et sans traitement puisque tous nos malades ont eu des corticoïdes ;

- mais il est certain que la fréquence de survenue est à peu près la même, que les corticoïdes aient été donnés tardivement, à faibles doses et pendant une durée relativement brève, ou qu'ils aient été prescrits de façon précoce, émergique et prolongée.

- chez 15 de nos malades, la R.I. est apparue alors qu'ils étaient en principe sous corticoïdes locaux à des doses allant de 1 goutte 4 fois par jour puis à 1 goutte tous les 2 jours. Les traitements étaient-ils bien suivis par ces malades ?

II - Leur rôle est cependant important

- Certaines R.I. apparaissent lorsque l'on diminue ou arrête le traitement local.

- Ils retardent la date d'apparition, ce qui pour beaucoup d'auteurs est un avantage : le greffon moins fragile, mieux intégré est plus apte à supporter l'aggression antigénique qui s'émousse progressivement.

- Ils luttent contre la vascularisation, rendant plus rares les formes débutant par un envahissement vasculaire du greffon, dont on connait le mauvais pronostic.

- Ils guérissent un bon nombre de réactions immunitaires ;

- et améliorent le pronostic global.

Quant à la 6-Mercapto-purine :

Nous ne l'avons utilisé que chez 2 malades : Cas 8 et 12, à la dose de 1 comprimé par jour de façon prolongée.

- dans le 1er cas : il s'agissait d'un malade qui faisait des poussées récidivantes, plus ou moins sub intrantes, plus ou moins bien contrôlées par les corticoïdes locaux et généraux. L'adjonction du Purinéthol a permis de contrôler ces poussées et de diminuer les corticoïdes.

- dans le 2è cas : Il s'agissait d'un oedème important du greffon, persistant malgrè les corticoïdes et qui s'est franchement amélioré, bien qu'incomplètement, grâce au Purinéthol..

Ces deux cas ne permettent pas de se faire une opinion sur l'efficacité de cette drogue, en tant que thérapeutique de la réaction immunitaire déclarée.

Nous ne l'avons jamais utilisé de façon préventive, bien que ce soit son indication la plus logique.

En fait, la haute toxicité de ce médicament, mettant en jeu le pronostic vital, fait que l'on doit être extrêmement prudent dans son utilisation et qu'il est préférable de le réserver aux malades menacés de cécité, donc surtout aux monophtalmes.

CONCLUSIONS THERAPEUTIQUES

- Il est difficile de diminuer le pouvoir antigénique du greffon :

. on peut enlever l'épithélium au moment de la greffe ;

. ou faire incuber le greffon dans du sérum pour permettre la diffusion des antigènes sériques d'imbibition. Ce qui en pratique est difficile : une incubation trop brève (1/2 heure) semble inefficace; une incubation trop longue (24 heures) risque de modifier la qualité du greffon.

. les autres techniques altèrent le greffon.

- Les corticoïdes, surtout par voie locale, doivent être prescrits de façon précoce, énergique et prolongée ; au moins 1 an à doses décroissantes.

- La surveillance doit être étroite et prolongée.

- Les immuno-dépresseurs, type 6-Mercapto-purine, doivent être utilisés avec prudence en tenant compte du risque vital.

- Qunat aux greffons qui, à la suite d'une R.I., restent opaques ; ne pas trop se presser pour les changer : certaines améliorations étant tardives et inexpliquées.

- Le sérum anti-lymphocytaire, sans doute efficace, mais très toxique, ne semble pas encore avoir été utilisé en ophtalmologie.

- Il en est de même du choix du donneur qui repose sur le système d'histocompatibilité.

CONCLUSIONS

Les antigènes du greffon vont gagner le système lymphoïde de l'hôte et déterminer la formation de lymphocytes immunologiquement compétents et d'anticorps dont le rôle semble secondaire en homogreffe.

Ces cellules immunologiquement compétentes vont gagner le greffon de deux façons qui correspondent aux deux types cliniques de la réaction immunitaire :

- le plus souvent par l'humeur aqueuse et l'on constate la formation de précipités localisés à la face postérieure du greffon ; il n'a pas été démontré, mais il est probable, que ces précipités sont constitués de cellules immunologiquement compétentes qui, par action cytotoxique directe, vont altérer les cellules endothéliales et déterminer l'apparition d'oedème ;

- plus rarement cette progression des cellules immunologiquement compétentes, va se faire grâce à un envahissement vasculaire du greffon qui leur permet de gagner les plans postérieurs du stroma puis l'endothélium, qu'elles altèrent, entraînant un oedème secondaire.

Notre étude porte sur 100 greffes transfixiantes : 30 semblent avoir eu une réaction immunitaire manifeste cliniquement qui peut revêtir deux aspects :

- le premier type, le plus fréquent (20 cas) et le plus schématique, débute par des précipités blancs localisés strictement à la face postérieure du greffon. Ces précipités peuvent rester isolés et régresser rapidement sous l'action des traitements (10 cas), mais ils peuvent altérer l'endothélium, entraînant un oedème du greffon (10 cas) : cet oedème existe parfois d'emblée, associé aux précipités (7 cas).

- le deuxième type de réaction immunitaire : envahissement vasculaire du greffon précédant l'apparition d'oedème, est plus rare et moins franc dans sa symptômatologie.

Les réactions immunitaires apparaissent dans des délais variables, du 2è au 6è mois. Une récidive de la R.I. a eu lieu au 21è mois.

- Résultats : sur 100 greffes transfixiantes, nous avons relevé 30 réactions immunitaires laissant finalement 10 cornées oedémateuses : 4 fois cet oedème était modéré permettant une acuité de 1/10è ; 6 fois il était important.

Pour prévenir et traiter ces réactions immunitaires, on dispose surtout des corticoïdes qui freinent le développement de la vascularisation et ont une action cytotoxique sur les cellules immunologiquement compétentes.

Actifs surtout par voie locale, ils doivent être entrepris dès les premiers jours après l'intervention et continués à doses régressives pendant de nombreux mois.

Mais s'ils retardent la réaction immunitaire et en diminuent l'intensité, ils ne semblent pas en modifier la fréquence et ne les guérissent pas toutes.

Théoriquement on peut être amené à utiliser les immuno-dépresseurs, type 6-Mercaptopurine, qui freinent la production des lymphocytes. S'ils peuvent agir sur la réaction immunitaire déclarée, leur emploi devrait être surtout préventif. Leur toxicité, malheureusement, en empêche l'utilisation de façon systématique.

oOo

BIBLIOGRAPHIE

ALBERT S.P., EHRLICH G. -

(Symposium sur la cornée - Quelques aspects sur les facteurs immunologiques dans les greffes cornéennes) - Symposium on the cornea - Some aspects of the immunologic factors in corneal grafts.

Invest. Ophtal. 1962, 1/2, 133-243.

ANSETH A. -

(Traitement pour la réaction immune après kératoplasie pénétrante). Tretment for immune reaction after penetrating keratoplastie.

Kbh., 42, 2, 341-343, 1964.

ARONSON S.B., GOODNER E.K., YAMAMOTO E., FOREMAN M. -

(Mécanisme de la réaction de l'oeil receveur). Mechanisma of the host response in the eye.

Arch. Ophtal., Chicago, 73, 3, 402-412, 1965.

BARRAQUER J.I.M. -

(Epithélisation des greffons lamellaires coupés en état de congélation profonde). Epitelizacion de injertos laminares tallados en estado de congelacion profunda.

Arch. Soc. amer. Oftal. Optom., 2, 1-4, 71-72, 1959.

BASU P.K. -

(Quelques aspects de la réaction de la greffe cornéenne et son contrôle). Some aspects on the corneal graft reaction and its control. (Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965).

Surv. Ophtal., 11, 4, part 2, 522-532, 1966.

BASU P.K., FIELDING I.L. -

(Réaction immunisante et lyse des cellules cornéennes in vitro et in vivo). Immune reaction and the lysis of corneal cells in vitro and in vivo.

Canad. J. Ophthal., 2, 2, 122-129, 1967.

BASU P.K., MILLER I., ORMSBY H.L. -

(La chromatine sexuelle en tant que marqueur d'une cellule biologique dans l'étude du devenir des greffes cornéennes). Sex chromatin as a biologic cell marker in the study of the fate of corneal transplants.

Amer. J. Ophthal., 1960, 49/3, 513-515.

BASU P.K., SARKAR P., CARRE F. -

(Emploi des caryotypes comme marqueurs biologiques des cellules. Etude de la réaction immunologique sur les éléments cellulaires des hétérogreffes cornéennes). Use of the karyotype as biologic cell marker. In a study of immunologique reaction on the cellular elements of corneal heterografts.

Amer. J. Ophthal., 58, 4, 569-572, 1964.

BELL G.C., ELLIOT J.H. -

(L'effet du sérum antilymphocytaire sur la réaction "xenogreffe" cornéenne). The effect of antilymphocyte serum on the corneal xenograft reaction.

(Ass. Res. Ophthal. Tampa April 29. - May 1., 1968). Invest. Ophthal., 7, 1, 112-113, 1968.

BINET J.L. et VILLENEUVE B. -

Principes d'immunologie de greffe.

Revue du Praticien, 11 mars 1968, Paris.

CAMBIAGGI A., SANNA G. -

(Recherches immunologiques sur les greffes cornéennes hétérologues expérimentales). Ricerche immunologiche sui trapianti corneali eterologhi sperimentali.

Accad. med. 1961, 76, 62-65.

CASTROVIEJO E. -

(Complications de la prosthokératoplasie). Complications of prosthokeratoplasty. Simposio : Tratamiento de las complicaciones de la cirugia de la cornea.

Proc. pen-amer. Cong. Ophthal., 107-115, 1968.

CITRONI M., CARLI L.De, CARLI NUZZO F. De -

(Le destin du lambeau greffé dans la kératoplastie étudié par l'observation des chromosomes sexuels). Il destino del lembo innestato nella cheratoplastica studiato con l'osservazione dei cromosomi sessuali.

(Soc. oftal. ital., Torino, 12-15, aprils 1962). Atti Soc. oftal. ital., 20, 415-419, 1962.

CLEASBY G.W. -

(Réaction de l'homogreffe cornéenne). Corneal homograft reaction.

Arch. Ophthal. Chicago, 76, 2, 290-291, 1966.

CLEASBY G.W., WEBSTER R.G., ROYO P. -

(Immunosuppression dans l'homokératoplastie expérimentale). Immunosuppression in experimental homokeratoplasty.

(Ass. Res. Ophthal. Lake Tahoe, September 16-18, 1965). Invest. Ophthal., 5, 1, 109-110, 1966.

CLEASBY G.W., WEBSTER R.G., VINCENT N.J. -

(Modification de la réaction de l'homogreffe dans la transplantation cornéenne. Quelques études). Modification of the homograft reaction in corneal transplantation. Further studies.

Arch. Ophthal. Chicago, 76, 2, 282-286, 1966.

CLEASBY G.W., WEBSTER R.G., ROYO P.E., VINCENT N.J. -

(Modification expérimentale des réactions de la greffe cornéenne). Experimental modification of corneal graft reactions.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 533-544, 1966.

CRISTINI G., FRASCA G., SOLA M. -

(Aspects immunologiques des greffes de la cornée). Aspetti immunologici dei transpianti di cornea.

Rass. ital. Ottal., 1960, 29/1-2, 3-25.

DAGUET Pr. -

L'immunologie médicale.

Paris, 1968.

DAILY L., DAILY R.K. -

(Analyses de l'acuité visuelle, des erreurs de réfraction et des complications après transplantations cornéennes perforantes de 5,5 à 8 mm, en insistant particulièrement sur

l'incidence accrue des réactions d'homogreffes dans les greffes bilatérales étendues. Revue de 80 greffes non sélectionnées) Analysis of visual acuity, refractive errors and complications after 5,5 to 8 mm penetrating corneal transplantations with special emphasis on increased incidence of homograft reactions in large bilateral grafts. Review of 80 unselected grafts.

(Curso int. Oftal., Barcelona, Abril-Mayo de 1965). An. Inst. Barraquer, n° extr., 114-136, Abril de 1965 .

DAILY L., DAILY R.K. -

(Analyse de l'acuité visuelle, des vices de réfraction et des complications après kératoplasties perforantes de 5,5 à 8 mm avec considérations particulières sur l'augmentation de la fréquence des réactions homogreffes dans les greffes larges et bilatérales). Analysis of visual acuity, refractive errors and complications after 5,5 to 8 mm penetrating corneal transplantations with special emphasis on increased incidence of homograft reactions in large, bilateral grafts.

(Cuarto Curso int. Oftal. Barcelona 28 de Abril-6 de Mayo de 1965). An Inst. Barraquer, 7, 3-4, 273-297, 1966.

D'ERMO F. -

(Symposium sur la kératoplastie. Problèmes d'immunisation dans l'homogreffe de cornée). Simposio sulla cheratoplastica. Problemi immunitari nell'opotrapianto di cornea.

(Soc. oftal. lombarda Milano, 16 giugno 1963). Atti. Soc. oftal. Lombarda, 18, 2, 120-132, 1963.

D'ERMO F. -

(Récentes acquisitions sur les phénomènes immunitaires dans la greffe de la cornée). Recenti acquisizioni sui fenomeni immunitari nel trapianto della cornea.

Boll. Oculist., 45, 7, 445-466, 1966.

D'ERMO F., LANZIERI M. -

(Premières tentatives d'hétérogreffes cornéennes sur animaux en "tolérance immunologique"). Primi tentativi di eterotrapianti corneali su animali in "tolleranza immunologica".

Boll. Oculist., 1961, 40/12, 927-935.

D'ERMO F., LANZIERI M., SECCHI A.G. -

(Anticorps anti-cornéens chez les lapins après greffes cornéennes homologues et hétérologues). Anticorneal antibodies in rabbits after homologous and heterologous corneal grafts.

Acta ophthal., Kbh., 44, 2, 233-245, 1966.

DOHLMAN C.H.,-OSTERLIN S. -

(Opacification tardive des greffes cornéennes). Delayed clouding in corneal grafts.

Acta Ophthal. (Kbh.), 1960 38/3, 242-246.

DRYSDALE I.O., BASU P.K. -

(Comportement des hétérogreffes cornéennes dans les cornées anesthésiées). The behavior of corneal heterotransplants in anesthetic corneas.

(East central Sec. Res. Ophthal., Detroit, January 4, 1965) Invest. Ophthal., 4, 2, 242, 1965.

DRYSDALE I.O., BASU P.K. -

(Comportement des hétérogreffes cornéennes dans les cornées anesthésiées). The behavior of corneal heterotransplants in anesthetic corneas.

(Ass. Res. Ophthal. Detroit January 1965). Amer. J. Ophthal. 61, 3, 547-549, 1966.

ELLIOT J.H., LEIBOWITZ H.M. -

(Immunosuppression chimiothérapeutique des réactions de la greffe cornéenne. III : aziathioprine locale). Chemotherapeutic immunosuppression of the corneal graft reaction. III : topical azathioprine.

Arch. Ophthal. Chicago, 76, 5, 709-711, 1966.

ELLIOT J.H., LEIBOWITZ H.M. -

(Influence des agents immunosuppresseurs sur la cicatrisation des plaies cornéennes). The influence of immunosuppressive agents upon corneal wound healing.

Arch. Ophthal., Chicago, 76, 3, 334-337, 1966.

ELLIS et SELLYEI -

Modifications of corneal Immune Reponse.
Effects of Irradiation.
Effects of 6-Mercapto purine.

Am. J. Ophthal., 61, p. 702-709, 1966.

ERMO F. D', OSLER A.G. -

(Etude d'une réaction antigène-anticorps dans le sang d'animaux porteurs de greffe cornéenne). Studio di una reazione antigene-anticorpo nel sangue di animali portatori di prapianto corneale.

(Soc. oftel. ital., Palermo, 23-26, ottobre 1963). Atti. Soc. oftal. ital., 21, 410-413, 1963.

ESPIRITU R.B., KARA G.B., TABOWITZ D. -

(Etudes sur la cicatrisation de greffes cornéennes). II. Le destin des cellules endothéliales du greffon déterminé par la chromatine sexuelle). Studies on the healing of corneal grafts. II. The fate of the endothelial cells of the graft as determined by sex chromatin studies.

Amer. J. Ophthal., 1961, 52/1, 91-94.

FABBRI S., PANSINI T., LICORIO A. -

(Tentatives d'hétérogreffe hétérotropique chez les cobayes). Tentativi di etero-trapianto corneale in sede eterotropa sulle cavie.

Ann. Ottal., 89, 12, 990-994, 1963.

FAURE J.P. -

Les réactions immunologiques dans les greffes de la cornée.

Arch. Ophtal., Paris, 24, 6, 501-526, 1964.

FAURE J.P. -

Les réactions immunologiques dans les greffes de la cornée.

Arch. Ophtal., Paris, 24, 7, 603-620, 1964.

GEERAETS W.J., HOSKINS D., DU PONT GUERRY III -

(Quelques aspects immunologiques en kératoplastie). Some immunological aspects in keratoplasty.

Acta ophthal., Kbh., 43, 1, 173-179, 1965.

GEERAETS W.J., LEDERMAN I.R. -

(Aspects immunologiques de la kératoplastie). Some immunologic aspects in keratoplasty.

(Southeast. Sect. Res. Ophthal., Gainesville, March 22, 1964). Invest. Ophthal., 4, 2, 238, 1965.

GEERAETS W.J., LEDERMAN R.E., WOO H., DU PONT GUERRY -

(Réactions de greffes in vivo, après conservation de courte durée). (Une étude expérimentale). In vivo corneal graft reactions after short-term storage. An experimental study.

Amer. J. Ophthal., 60, 1, 28-39, 1965.

GEDDA L., MILANI-COMPARETTI M. -

(Considérations immunogénétiques et hypothèses sur la transplantation cornéenne). Immunogenetical consideration and hypotheses on corneal transplantation.

Int. Cong. "Genetics in ophthalmology" Brno. Univ. J.E. Purkyne Brné, 113-117, 1965.

GEDDA L., MILANI-CAMPARETTI M. -

(Considérations immunogénétiques sur la transplantation cornéenne). Immunogenetical considerations on corneal transplantation.

Acta Genet. Med., 14, 219-225, 1965. Analyse in : Amer. J. Ophthal., 64, 2, 339, 1967.

GENOVESI E. -

(Recherches immunologiques chez des animaux traités par imide de l'acide N-phtalilglutammique (Talidomide) et soumis à des hétérogreffes cornéennes). Ricerche immunologiche un animali trattati con imide dell'acido N-ftalilglutammico (Talidomide) e sottoposti ad eteroinnesti corneali.

Ann. Ottal., 83, 6, 611-620, 1967.

GIANI P., PANSINI T. -

(Comparaison entre les résultats de l'homogreffe, de l'hétérogreffe silico-desséchée et de l'hétérogreffe fraiche de cornée lamellaire). Confronto tra i risultati dell'omoinnesto, dell' eteroinnesto silico-dissecato e dell' eteroinnesto fresco di cornea lamellare.

(Soc. oftal. ital., Torino, 12-15 aprils 1962). Atti. Soc. oftal. ital., 20, 443-452, 1962.

GUILLAUMAT L. -

Complications et échecs de la kératoplastie non transfixiante.

Entretiens thér. Ophtal., Paris, 14-16 Mai 1959.

HAGER E.B. -

(Immunosuppression : symphonie ou sonate ?). Immunosuppression : symphony or sonata ? (Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock Novembre 5-6, 1965).

Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 415-421, 1966.

HANNA C. -

(Le devenir des cellules dans la transplantation). The fate of cells in the transplant.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 405-414, 1966.

HANNA C. -

(Symposium sur la suppression du rejet de greffe avec étude spéciale pour la cornée). Symposium on suppression of graft rejection with emphasis on the cornea.

Williams & Wilkins C°, Baltimore, 167 pp., 1966.
Analyse in : Arch. Ophthal. Chicago, 78, 2, 261, 1967.

HANNA C., SHIBLEY S. -

(Réaction tissulaire à la gomme de silicone - silastic RTV 382 - et au méthyl-2-cryanoacrylate -Eastman 910 adhésive - intra-cornéens). Tissue reaction to intracorneal silicone rubber - silastic RTV 382 - and methyl-2-cryanoacrylate - Eastman 910 adhesive.

Amer. J. Ophthal., 60, 2, 323-328, 1965.

HEBERT M. -

Kératoplastie transfixiante de 10 millimètres en remplacement d'un greffon de 7 millimètres.

(Soc. Ophtal. du Midi de la France, Marseille, 20 Mars 1966). Bull. Soc. Ophtal. Fr., 66, 10, 997-999, 1966.

HOFMANN H. -

(Greffes de cornée avec emploi d'inhibiteurs de la formation d'anticorps). Hornhauttransplantation unter Antikörperhemm-stoffen.

Ann. Inst., Barraquer, 8, 1/2, 105-116, 1968.

HRUBY K. -

(A propos de la consolidation de greffes cornéennes perforantes). Zur Sicherung durchgreifender Hornhauttransplantate.

Klin. Mbl. Augenheilk., 147, 2, 161-167, 1965.

HUGHES W.F., HURT A.C. -

(Complications après transplantation cornéenne). Complications after corneal transplantation.

Amer. J. Ophthal., 61, 5, Part II, 1171-1176, 1966.

ITOI M., TANDA I., KOMATSU S., HASEBE H. -

(Remplacement de la fraction globuline dans l'hétérogreffe cornéenne). Replacement of globulin fraction in corneal hete-rograft.

Jap. J. Ophthal., 9, 4, 175-177, 1965.

KHODADOUST A.A., SILVERSTEIN A.M. -

(Réjection épithéliale de greffons cornéens). Epithelial rejec-tion in corneal transplants.

(Wilmer Res. Ass., Baltimore, April 27-29, 1967). Amer. J. Ophthal., 64, 1, 165, 1967.

KNIKER W.T. -

(Mécanismes biologiques de l'expulsion d'allogreffe). The biologic mechanisms of allograft rejection.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 422-434, 1966.

KORNBLUETH W., NELKEN E., NELKEN D. -

(Obscurcissement tardif modifié dans les greffes expérimentales de cornée : atténuation des réactions oculaires par la congélation de la greffe de cornée avec du dioxide de carbone solidifié avant implantation de la peau du donneur). Modified late clouding in experimental corneal grafts : attenuation of ocular reaction by freezing of the corneal graft with solidified carbon dioxide before implantation of donor skin.

Amer. J. Ophthal., 1962, 54/1, 76-82.

LANZIERI M. -

Etude expérimentale des méthodes de conditionnement non spécifique du receveur pour les greffes incompatibles de cornée.

(Symposium "Biologie de la cornée et kératoplastie", Clin. ophtal. Hôtel Dieu, Paris, 10 mai 1967). Arch. Ophtal. Paris, 27, 8, 795-802, 1967.

LEIBOWITZ H.M., ELLIOT J.H. -

(Réponses d'immunité dans la cornée et leur suppression par des analogues de la purine). Immune responses in the cornea and their suppression with purine analogues.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, Surv. Ophthal., 11

LEIBOWITZ H.M., ELLIOT J.H. -

(Immunosuppression chimiothérapeutique des réactions de la greffe cornéenne. I. : antimétabolites généraux). Chemotherapeutic immunosuppression of the corneal graft reaction. I. : systemic antimetabolites.

Arch. Ophthal., Chicago, 75, 6, 826-835, 1966.

LEIBOWITZ H.M., ELLIOT J.H. -

(Immunosuppression chémiothérapeutique des réactions des greffons. II. : thérapeutique combinée d'antimétabolites généraux et de corticoïdes locaux). Chemotherapeutic immunosuppression of the corneal graft reaction. II. : combined systemic antimetabolite and topical corticosteroid therapy.

Arch. Ophthal., Chicago, 76, 3, 338-344, 1966.

LANZIERI M., REVOLTELLA R. -

(Effet de la Pan-irradiation sur les phénomènes réactifs par hétérogreffe intralamellaire de cornée chez le lapin). Effetto della Pan-irradiazione sui fenomeni reattivi da etero trapianto intralamellare di cornea nel coniglio.

(Soc. oftal. lombarda, 19 giugno 1966). Atti Soc. oftal. lombarda, 21, 1, 51-61, 1966.

LANZIERI M., REVOLTELLA R., BALACCO C. -

(Recherches préliminaires sur la possibilité de modifier la réaction locale consécutive à une hétérogreffe intralamellaire de cornée chez le lapin en utilisant du chloramphénicol). Ricerche preliminari sulla possibilità di modificare la reazione locale conseguente ad eteretrapianto intralamellare di cornea nel coniglio mediante l'impiego del cloramfenicolo.

Minerva oftal., 8, 6, 185-187, 1966.

LEIBOWITZ H.M., ELLIOT J.H. -

(Immunosuppression de la réaction de la greffe cornéenne par une thérapeutique aux antimétabolites). Immunosuppression of the corneal graft reaction by antimetabolite therapy.

(Ass. Res. Ophthal., southeastern Sect., Charleston, march 24-26, 1966). Invest. Ophthal., 5, 3, 333, 1966.

LIGORIO A., PANSINI T. -

(Résultats à distance de hétérogreffes cornéennes lamellaires avec cornées conservées). Esiti a distanza di sterotrapianti corneali lamellari con cornee conservate.

Ann. Ottal., 90, 8, 447-453, 1964.

LORENZETTI D.W., KAUGMAN H.E. -

(Provocation expérimentale de réactions sur les greffes avec suppression par corticostéroïdes locaux). Experimental production of graft reactions with suppression by topical costicosteroids.

Arch. Ophthal., Chicago, 76, 2, 274-281, 1966.

LORENZETTI D.W., ELLISON E.M., KAUFMAN H.E. -

(Effet quantitatif des stéroïdes sur les réactions de greffes). Quantitative steroid effect on graft reaction.

Arch. Ophthal., Chicago, 79, 1, 64-68, 1968.

LORENZETTI D.W., KAUFMAN H.E. -

(Production expérimentale de réaction aux greffes et suppression par les corticostéroïdes topiques). Experimental production of graft reaction with suppression by topical corticosteroids.

(Ass. Res. Ophthal., southeastern Sect. Charleston, march 24-26, 1966). Invest. Ophthal., 5, 3, 333, 1966.

MAIONE M. -

(Maladie du greffon par simple trépanation perforante de la cornée. Considérations sur la pathogénie). Malattia del lembo da semplice trapanazione perforante della cornea. Considerazioni sulla patogenesi.

Soc. oftal. ital. Cagliari, 17-20 ottobre 1960.

MATHE G., AMIEL J.L. & coll. -

La greffe. Aspects biologiques et cliniques.

Masson & Cie, Edit. Paris, 1962, 428 pp., 88 NF - Arch. Ophtal. (Paris), 1963, 23/3, 308.

MAUMENEE A.E. -

(Histopathologie des greffes cornéennes). The histopathology of corneal grafts.

(I World Cong. Cornea, Washington October, 1964). "The cornea", KING H.J. & Mc TIGUE J.W., Butterworths London, 703-707, 1965.

MAUMENEE A.E. -

(Symposium : chirurgie cornéenne - II. : réactions biologiques des homogreffes cornéennes) - Symposium : corneal surgery - II. - biological responses to corneal homografts.

Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., Chicago, October 11-16 1959).

Mc KINNEY J.W. -

(Traitement des complications de la kératoplastie dans l'aphaquie). Treatment of complications of keratoplasty in aphakia. Simposio : Tratamiento de las complicaciones de la cirugia de la cornéa.

Proc. pan-amer. Cong. Ophthal., 89-91, 1968.

MEYER H.J. -

(Problèmes immunologiques dans la kératoplastie). Immunologische Probleme bei der Keratoplastik.

(Tagung d. Augenärzte Nord-westdeutschlands, 28 April 1967). Klin. Mbl. Augenheilk., 151, 5, 759-760, 1967.

MULLER-JENSEN K. -

(Inhibition non spécifique de la formation des anricorps intracornéens). Unspezifische Hemmung der intracornealen Antikörperbildung.

Graefes Arch. Ophthl., 168, 6, 563-571, 1965.

MULLER H.K.,

(Résultats tardifs de la kératoplastie). Spätergebnisse der Keratoplastik.

Dtsch. ophthal. Ges. Heidelberg, 24-28, September 1961. C.R. Ber. Dtsch. ophthal. Ges., 1962, 64, 142-159.

NARAIN L., BAKER D.G., BASU P.K. -

(Etudes de la réaction des greffes cornéennes. Effet des rayons X sur le tissu du donneur). Studies of corneal graft reaction. Effect of X-irradiation of the donor tissue.

Amer. J. Ophthal., 59, 799-802, 1965.

NELKEN E., NELKEN D., MICHAELSON I.C., GUREVITCH J. -

(Tardif obscurcissement des greffes expérimentales de cornée).

Late clouding of experimental corneal grafts.

Arch. Ophthal. (Chacago), 1961, 65/4, 584-590.

OFFRET G. -

Les complications de la kératoplastie.

Clin. ophtal., 4, 147-161, 1966.

OCAMPO de G., SUNGA R.N. -

(Etudes sur l'épithélisation des greffes cornéennes par le bleu de méthylène). Studies on the epithelization of corneal grafts with methylene blue.

(Philippine Ophthal. Soc. October, 26, 1961). Amer. J. Ophthal., 1963, 56/5, 801-806.

OFFRET G. -

Evolution des opacités cornéennes après greffe de cornée.

(Présentation du Rapport "La transparence cornéenne", Soc. franç. Ophtal. Paris, 9 mai 1967). Bull. Mém. Soc. franç. Ophtal., 80, 32-35, 1967.

OFFRET G., FAURE J.P., CHARLEUX, POULIQUEN, BREGEAT, REMKY -

Immunologie de la greffe de la cornée.

Clin. ophtal., 2, 35-73, 1966.

O'GAWA G.M., GUYTON J.S., SANDERS W.R., INCH F.A.B., ELLIS R.C.

(Devenir des homogreffes perforantes transparentes de la cornée chez les lapins après sensibilisation cutanée du donneur). Behavior of clear penetrating corneal homografts in rabbits, after sensitising to donor skin.

Amer. J. Ophthal., 61, 2, 267-273, 1966.

PATON R.T. -

(Complications de la kératoplastie). Complications of leratoplasty -"Management of complications in eye surgery" FASANELLA R.M. -

W.B. Saunders Company Phaladelphia, 1957, 124-142.

PAYRAU P. -

Echecs et complications des kératoplasties par greffons lyophilisés.

Entretiens thér. Ophtal. Paris, 14-16 mai 1959.

PAUFIQUE Y., BONNET M. -

Une complication rare des kératoplasties : la fistule intracornéenne.

Ann. Oculist., Paris, 197, 6, 537-556, 1964.

PAYRAU P., POULIQUEN Y., FAURE J.R., OFFRET G. -

La transparence de la cornée. Les mécanismes de ses altérations.

Masson & Cie, édit., Paris, 764 pp., 1967.

POLACK F.M. -

(Modifications histopathologiques et histochimiques dans les stades précoces d'expulsion du greffon cornéen). Histopathological and histochemical alterations in the early stages of corneal graft rejection.

J. exp. Med., 116, 709-718, 1962. Analyse in Bull. Inst. Pasteur, 62, 1, 291, 1964.

POLACK F.M. -

(L'effet de l'inflammation oculaire sur les greffes cornéennes). The effect of ocular inflammation on corneal grafts.

Amer. J. Ophthal., 60, 2, 259-269, 1965.

POLACK F.M. -

(Modification de la réponse immunologique de la greffe par l'aziathioprine). Modification of the immune graft response by azathioprine.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 545-553, 1966.

POLACK F.M. -

(Inhibition de l'élimination de greffes cornéennes immunes par Azathioprine - Umuran -). Inhibition of Immune Corneal Graft Rejection by Azathioprine - Imuran -.

Arch. Ophthal., Chicago, 74, 5, 683-689, 1965.

POLACK F.M. -

(Anatomie pathologique de l'expulsion de la greffe cornéenne). The pathologic anatomy of corneal graft rejection.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 391-404, 1966.

POLACK F.M. -

(Anatomie pathologique du rejet de la greffe cornéenne). The pathological anatomy of the corneal graft rejection.

(Int. Cong. Ophthal. Munich, August 14-19, 1966)
Acta Conc. ophthal. Ger., 2, 885-890, 1966.

POLACK F.M. -

(Effet de l'azathioprine (Imuran) sur la réaction de la greffe cornéenne). Effet of azathioprine (Imuran) on corneal graft reaction.

(East. Sec. Ass. Res. Ophthal. Philadelpia, April 1, 1966)
Amer. J. Ophthal., 64, 2, 233-244, 1967.

POLACK F.M. -

(Modifications des mécanismes immunologiques dans les greffes de cornées). Modificacioni de los mecanismos immunologicos en el injerto de cornea.

An. Inst., Barraquer, 8, 1/2, 77-84, 1968.

PAUFIQUE L., SOURDILLE G.P., et OFFRET G. -

Les greffes de cornée.

Rapport de la Soc. Franç. d'ophtal., Paris, 1948.

PAUL S.D. -

(Hétérogreffes expérimentales chez l'animal. Une évaluation critique de 100 greffes observées pendant une longue période). Hetero-corneal transplantation in experimental animals. A critical evaluation of 100 experiments over longer periods of observations.

Ophthalmologica, Basel, 147, 4, 334-342, 1964.

REDI F., MIGLIOR M. -

(Complication particulière chez des opérés de kératoplastie avec des lambeaux provenant du même donneur). Singolare complicanza in operati di cheratoplastica con lambi provenienti dello stesso donatore.

(Soc. oftal. ital., Torino, 12-15 aprils 1962). Atti Soc. ostal. ital., 20, 503-505, 1962.

REMKY H. -

(Recherches sur la kératoplastie. Kératoplastie et Immunologie). Ophthalmological transplantation research. Immunology of keratoplasty.

"Keratoplasty and the eye and diabetes" par DUKE ESTRADA, Little, Brown & Cie, Boston, Vol. 3/3, 1963, p. 559-597.

REMKY H. -

Le "conflit immunologique" dans l'hétérogreffe de cornée. Etudes expérimentales : comparaison des cornées fraîches et silico-dessechées.

(Soc. franç. Ophtal., Paris, 6 mai 1962). Bull. Mem. Soc. franç. ophtal., 75, 210-230, 1962.

REMKY H. -

L'immunologie de la kératoplastie.

(Soc. hong. ophtal., Budapest, 10-12 octobre 1963). Analyse in Ann. Oculist., Paris, 197, 7, 715, 1964.

REMKY H., MIMURA Y. -

(Anticorps contre les greffes cornéennes). Antikörper gegen Hornhauttransplantate.

Klin. Mbl. Augenheilk, 146, 5, 675-682, 1965.

RESTIVO MANFRIDI M.L. -

(Opacité transitoire des cornées apparue au cours de la grossesse chez un sujet opéré 8 ans plus tôt bilatéralement de kératoplastie). Opacità transitoria delle cornée comparsa in gravidanza in soggetto operato otto anni prima di cheratoplastica bilateralmente).

Boll. Oculist., 45, 2, 94-100, 1966.

RESTIVO MANFRIDI M.L., MILANI-COMPARETTI M. -

(Kératoplastie et maladie du greffon : présentations de cas et commentaires). Cheratoplastica e malattia del lembo : casistica e considerazioni.

(Soc. oftal. ital. Roma, 21-23 ottobre 1965). Atti Soc. oftal. ital., 23, 384-394, 1965.

RIDLEY F. -

(Symposium sur la chirurgie de la cornée : greffes cornéennes, Pronostic - Complications). Symposium sobre cirugia de la cornea - Corneal grafts - Prognosis - Complications.

An. Inst. Barraquer, 1963, 3/5-6, 845-859 et Trans. Ophthal. Soc. U.K., 1959, 79.

ROBERT L., PAYRAU P., POULIQUEN Y., PARLEBAS J., ROBERT B. -

(Rôle d'une glycoprotéine structurale du stroma cornéen sur l'immunité au cours des greffes). Role of a structural glycoprotein of corneal stroma in transplantation immunity.

Nature, 207, 4995, 383-385, 1965.

ROCHA H., CALVAO P.G. -

(Aspects immunologiques des hétérogreffes cornéennes). Immunological aspects of corneal heterografts.

Int. ophthal. Clin., 6, 19-52, 1966.

ROE O. -

(Problèmes des greffes perforantes de la cornée, résultats tardifs dans 18 cas). Problems of penetrating corneal grafting late results in 18 cases.

Acta ophthal. (Kbh). 1960 38/4, 377-393.

RYCROFT B. -

(Symposium sur la chirurgie de la cornée - I. Physiopathologie de la cornée. Biologie et pathologie du greffon). Symposium sobre cirugia de la cornea - I. Fisiopatologia de la cornea. Biologia y patologica del injerto.

Curso int. Oftal. Barraquer, Barcelona 4 de mayo de 1961.

SALLERAS A. -

(Complications de la greffe cornéenne). Complications of corneal grafting "Keratoplasty and the eye and diabetes"

par DUKE ESTRADA Little, Brown & Cie, Boston, Vol. 3/3, 1963, p. 541-557.

SANNA G., RIVARA A. -

(Recherches expérimentales sur la réponse anticorps du sérum et de l'humeur aqueuse après greffe cornéenne homologue et hétérologue chez des animaux et activement immunisés). Ricerche sperimentali sulla risposta anticorpale del siero e dell'umore acqueo dopo trapianto corneale omologo ed eterologo in animali normali ed attivamente immunizzati.

Ann. Ottal., 1962, 88/6, 218-230.

SCHWIND J.V. -

(Induction de la tolérance d'une homogreffe sans agents immunopresseurs). Induction of homograft tolerance without immunosuppressive agents.

(Symposium on "Suppression of graft rejection" held Little Rock November 5-6, 1965). Surv. Ophthal., 11, 4, part 2, 472-482, 1966.

SOUDERI G., NEWELL F.W., DAVSON H., KATZIN H.M., PAYRAU P., KING J.H. -

Symposium sur la chirurgie de la cornée. I. Physiopathologie de la cornée. Biologie et pathologie de la greffe.

An. Inst. Barraquer, 1962, 3/4, 625-721.

SEITZ R., GOSLAR H.G. -

(Sur le comportement du tissu cornéen transplanté dans l'oeil receveur. Une contribution clinique, morphologique et histochimique). Ueber das Verhalten von transplantiertem Hornhautgewebe im Empfängerauge - Ein klinischer, porphologischer und histochemischer Beitrag.

Oesterr. Ophthal. Ges. Wien 1962. Klin. Mbl. Augenheilk. 1963, 142/6, 943-969.

SHICZAKI Y. -

(Immunité d'homotransplantation dans la cornée). Homotransplantation immunity on the cornea.

Folia ophthal. jap., 15, 12, 806-808, 1964.

SMOLIN G. -

(Suppression de la réaction de la greffe : un rapport préliminaire). Suppression of the graft reaction : a preliminary report.

(Ass. Res. Ophthal. Los Angeles, September 14-16, 1967) Analyse in : Invest. Ophthal., 6, 6, 670, 1967.

SMOLIN G. -

(Effet du sérum antilymphocytaire sur la réaction d'homogreffe).

Effect of antilymphocyte serum on the homograft reaction.

(Ass. Res. Ophthal., Tampa April 29 - May 1, 1968). Invest. Ophthal., 7, 1, 113, 1968.

STOCKER F.W., MATTON-VAN LEUVEN M. TH., GEORGIADE N. -

(Réaction du tissu récepteur aux cornées fraîches et congelées) Host tissue reaction to fresh and frozen corneas.

Amer. J. Ophthal., 1962, 53/2, 279-285.

STREIFF E.B., SHAPIRO D.M. -

Problèmes immunologiques dans les greffes de cornée.

Cong. int. Ophtal., Bruxelles 8-12 septembre 1958. Acta Conc. Ophthal., 1958, II, 1161-1163.

THOMAS C.I.,

(Prévention et traitement des complications précoces et tardives de la kératoplastie -perforante et lamellaire - Analyse de 120 cas consécutifs). Prevention and menagement of early and late complications of keratoplasty - penetrating and lamellar - Analysis of 120 consecutive cases.

Amer. J. Ophthal., 60, 3, 385-404, 1965.

TOPALIS C.L. -

(Expériences avec la greffe cornéenne). Experiences with cornea grafting.

(I World Cong. Cornea, Washington, October 1964). "The cornea", KING J.H. & Mc TIGUE J.W., Butterworths London, 417-423, 1965.

TREVOR-ROPER P.D. -

(Transplantation cornéenne). Corneal transplantation.

Mod. Trends Ophthal., 4, 245-259, 1967.

TSUTSUI J. -

(Quelques problèmes sur la réaction antigène-anticorps dans la kératoplastie). Some problems on the antigen-antibody reaction in keratoplasty.

Folia ophthal., jap., 15, 12, 804-805, 1964.

TSUTSUI J. -

(Classification clinico-histologique de la maladie du greffon dans la kératoplastie). Clinicohistologic classification of the graft illness in keratoplasty.

Jap. J. Ophthal., 10, 1, 1-9, 1966.

TSUTSUI J., KOBASHI T. -

(Natures immunochimiques et biologiques des complexes anticorps-antigènes de la cornée). Immunochemical and biological natures of corneal antigen-antibody complexes.

Amer. J. Ophthal., 59, 5, 788-795, 1965.

TSUTSUI J., WATANABE S., SUDO A. -

(Métabolisme post-opératoire et évolution des greffes . Dans l'homokératoplastie et l'hétérokératoplastie). The postoperative metabolism and fate of graft. In homokeratoplasty and heterokeratoplasty.

Amer. J. Ophthal., 59, 1, 45-54, 1965.

VANNAS S. -

(Expériences sur les greffes cornéennes larges et pénétrantes). Experiences on large and penetrating corneal grafts.

(Septentr. ophthal. Soc., Helsinki, June 16-18, 1963). Acta ophthal., Kbh., 42, 2, 329-340, 1964.

VANNAS S. -

(Comment prévenir et traiter la réaction de la greffe cornéenne). How to prevent and treat corneal graft reaction.

(Symposium "Biologie de la cornée et kératoplastie", Clin. ophtal. Hôtel Dieu, Paris, 10 mai 1967). Arch. Ophtal. Paris, 27, 8, 789-794, 1967.

VANNAS S., MERENMIES L. -

(Effet de la prednisolone et du 6-mercaptopurine sur la réaction de l'homogreffe cornéenne). Effect of Prednosolone and 6-mercaptopurine on corneal homograft reaction.

Acta ophthal., Kbh., 45, 3, 333-340, 1967.

VANNAS S., MERENMIES L., APPELQVIST A. -

(Prévention des réactions d'hétérogreffes de cornée expérimentales). Prevention of experimental heterograft reaction of the cornea.

Acta ophthal. Kbh., 46, 564-573, 1968.

WATANABE S., TSUTSUI J. -

(Altération immunochimique des protéines dans la cornée lyophilisée après hétérogreffe). Immunochemical alteration of proteins in lyophilized corneal heterograft.

Arch. Ophthal. (Chicago), 1962, 67/1, 48-55.

ZOLDAN T. -

(Décours post-opératoire insolite d'une hétéroplastie perforante (dédoublement du lambeau avec formation d'un pseudo-kyste de la cornée)). Insolite decorso post-operatorio di una cheratoplastica perforante (sdoppiamento del lembo con formazione di pseudocisti corneale).

Boll. Oculist., 1962, 41/12, 838-844.

ZUCKER B., BASU P.K., FIELDING I. -

(Eléments cellulaires dans les larmes au cours d'une réaction de greffe cornéenne). Cellular elements in the tear during corneal graft reaction.

(Ann. Res. Meet. Dep. Ophthal. Univ. Toronto, 1967). Amer. J. Ophthal., 64, 5, 981, 1967.

oOo

Vu le Président de Thèse :

Pr. Guy OFFRET

Vu le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE